Pest Management Regulatory Agency
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire

Science Policy Notice

SPN2003-02

Assigning Values to Nondetected/Nonquantified Pesticide Residues in Food

The following document is a policy/guidance document that reflects the United States Environmental Protection Agency's (U.S. EPA's) recent dietary risk assessment science policy/guidance paper entitled, *Choosing a Percentile of Acute Dietary Exposure as a Threshold of Regulatory Concern* (March 16, 2000).

The Pest Management Regulatory Agency (PMRA) has adopted the policy and guidance outlined in the U.S. EPA document as part of efforts to harmonize dietary risk assessment procedures for determination of the safety of pesticide residues in domestic and imported treated foods.

This endeavour, to harmonize methodologies, is part of the North American Free Trade Agreement (NAFTA) goals within the Pesticides Technical Working Group Subcommittee.

The U.S. EPA has taken the lead in developing science policies related to the U.S. *Food Quality Protection Act* (FQPA). Harmonization of these policies between our agencies has been key to our ability to do joint reviews. Such policies play an increasingly important role in the evaluation and assessment of risks posed by pesticides and improve the regulator's ability to make decisions that fully protect public health and sensitive subpopulations. These policies are vetted by the NAFTA Technical Working Group on Pesticides and have been approved for adoption, only after extensive consultation by scientific experts from governmental, academic and all nongovermental interested parties. The consultation process utilized by the PMRA for science policy notices is outlined in a memo entitled, *Memorandum to Registrants, Applicants and Agents* (January 25, 2001), and may be obtained from the PMRA web site at: http://www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/english/pdf/fqpa/fqpa_memo-e.pdf.

The following policy document is intended to provide guidance and information to PMRA personnel and decision-makers and to the public. As a guidance document, the policy in this document describes the process used by PMRA scientists in dietary risk assessments. Stakeholders remain free to comment on the application of the policy to individual pesticides. The PMRA will carefully take into account all comments that are received.

(publié aussi en français)

July 28, 2003

This document is published by the Alternative Strategies and Regulatory Affairs Division, Pest Management Regulatory Agency. For further information, please contact:

Publications Coordinator
Pest Management Regulatory Agency
Health Canada
2720 Riverside Drive
A.L. 6605C
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Internet: pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Information Service:
1-800-267-6315 or (613) 736-3799
Facsimile: (613) 736-3798

ISBN: 0-662-34731-5
Catalogue number: H113-13/2003-2E

© Her Majesty the Queen in Right of Canada, represented by the Minister of Public Works and Government Services Canada 2003

All rights reserved. No part of this information (publication or product) may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical photocopying, recording or otherwise, or stored in a retrieval system, without prior written permission of the Minister of Public Works and Government Services Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Executive Summary

Residue data are used by the Pest Management Regulatory Agency (PMRA) to support the establishment or reassessment of a pesticide maximum residue limit (MRL) associated with a particular food use. In some cases, a portion of the measurements of the levels of pesticide residue present on food shows no detection of residues. These "nondetects" (NDs) do not necessarily mean that the pesticide is not present at any level, but simply that any amount of pesticide present is below the level that could be detected or reliably quantified using a particular analytical method.

The primary science policy issue concerning NDs is the value that should be assigned to NDs when estimating exposure and risk from a pesticide in food. The PMRA's goal is to make exposure and risk assessments as accurate and realistic as possible, while not underestimating exposure or risk, so that all humans, including infants and children, are fully protected. The specific issues addressed in this paper concern the values the Agency should assign to NDs in order to meet this goal. This is an important criteria used in the determination of chronic and especially acute dietary risk assessment.

In general, the PMRA recommends use of a default value of half the Limit of Detection (LOD) or half the Limit of Quantitation (LOQ) for commodities which have been treated but for which no detectable residues are measured.

This paper also describes PMRA's policy of performing a "sensitivity analysis" to determine the impact of using different assumptions (e.g., assuming NDs = full LOD or full LOQ vs. NDs = zero), on the PMRA's risk assessment for the pesticide under evaluation. If it is demonstrated through the sensitivity analysis that the default assumptions have no effect on the final PMRA risk decision, then there is little reason for the PMRA to attempt to further refine these default assignments. If the PMRA finds that these default assignments do have a significant effect on the risk estimate or risk decision or decides that a more refined risk estimate is needed, a second, more accurate set of statistical methods can be used instead to determine the values or distribution of values for NDs.

These statistical methods provide a more accurate way of estimating food exposure and risk than assuming that, for NDs, exposure occurs at ½ LOD or some other single, finite value and allowing risk assessors to impute (attribute, ascribe) a series of values that represent concentrations below the stated detection limit. These methods would generally be used only in situations where the NDs comprise a significant (but less than half) portion of the data set and the rest of the data are normally or lognormally distributed, but exceptions can be considered on a case-by-case basis.

The following policy document is intended to provide guidance and information to PMRA personnel and decision-makers and to the public. As a guidance document, the policy in this document describes the process used by PMRA scientists in dietary risk assessments. Stakeholders remain free to comment on the application of the policy to individual pesticides. The PMRA will carefully take into account all comments that are received.

Table of Contents

Introduction 1

Assigning values to nondetected/nonquantified pesticide residues 2
- Definitions 2
  - Limit of Detection (LOD) 3
  - Method Detection Limit (MDL) 3
  - Limit of Quantitation (LOQ) 3
  - Lower Limit of Method Validation (LLMV) 3
- Refining anticipated residue estimates using ½ LOD or ½ LOQ for nondetects 4
  - (1) Policy for NDs when a LOD has been properly determined 6
  - (2) Policy for NDs when only a LOQ has been properly determined ... 7
  - (3) Policy when neither a LOD nor a LOQ has been properly determined 7
  - (4) Policy when detectable but nonquantifiable residues are found 7
- Sensitivity analysis 8
- Use of percentage of crop treated 8
- Considerations related to pesticides having analytes of concern 10
- Essentially zero residues: Use of zero (or near zero) residue concentrations .. 10

A statistical method for incorporating nondetected pesticide residues 12
- Cohen's Method 13
- Estimation of specific values that lie below the detection limit 16

List of abbreviations 21

Appendix I 23
- Illustrative example 24
  - Step 1 25
  - Step 2 28

References 31

Introduction

Pesticide manufacturers (i.e., registrants) who petition the PMRA to establish a maximum residue limit (MRL) are required to submit data on the level of pesticide residues that remain in or on food. Data on the levels of pesticide residues in food are also available from a number of other sources. Often, instrumentation in the laboratory is not able to detect any residue below the limit of detection (LOD).

However, even though the laboratory instrumentation cannot detect a residue, a residue may be present at some level below the LOD and may still present a potential concern to human health. This paper describes the PMRA's policy for assigning values for use in human health exposure and risk assessment to nondetected/nonquantified pesticide residues in food. In general, and as described more fully later in the document, PMRA recommends use of a value of one half the analytical Limit of Detection (½ LOD), one half the Limit of Quantitation (½ LOQ), the (full) Lower Limit of Method Validation (LLMV), or true zero for these nondetected residues.

One issue that arises from use of the aforementioned default assumptions of ½ LOD, ½ LOQ, etc. is whether the Agency's method for assigning finite values to nondetects (NDs) in its risk assessments may either overestimate or underestimate risk depending on the actual distribution of data below the LOD. Specifically, the question arises as to whether the PMRA's default assumptions regarding the residue values to associate with nondetected or nonquantifiable residues are a significant factor in controlling the risk decision *per se*.

Should there be concern about the effect of PMRA's default procedure of assigning one half the limit of detection/quantification values to treated commodities with nondetected residues on the risk estimate or risk decision, this paper also describes the PMRA's policy of performing a "sensitivity analysis" to determine the impact of different assumptions (e.g., assuming NDs = LOQ or NDs = zero) on the Agency's risk assessment for the pesticide under evaluation. If it is demonstrated through the sensitivity analysis that the risk estimate or final risk decision is unaffected by the default assumptions, the PMRA will conclude that the relevant risk estimate is sufficiently "robust" so as not to warrant a more refined estimate of exposure and risk.

In those instances in which the default assignment is critical or decisive in determining PMRA risk-management action or it is simply desired that a more refined risk and exposure estimate that relies to a lesser extent on default assumptions be developed, one of a series of more accurate statistical methods can be used to estimate the values or distribution of values associated with the ND values. Such statistical methods provide a more accurate way of estimating exposure and risk from pesticides in food than assuming that exposure through the NDs occurs at ½ LOD or some other single, finite concentration. These methods are fully described in EPA's *Guidance for Data Quality Assessment: Practical Methods for Data Analysis* originally issued in July 1996 (EPA/600/R-96-084). In general, these methods would be used only in situations where the NDs compromise less than half the data set and the rest of the data are normally or lognormally distributed, but exceptions will be considered on a case-by-case basis. It is expected that many of the ND values obtained from this method would be less than ½ LOD or ½ LOQ but greater than zero.

The policy for assigning values to nondetectable residues is intended to avoid underestimating exposure to potentially sensitive or highly exposed groups such as infants and children while attempting to approximate actual residue concentrations as closely as possible. Both biological information and empirical residue measurements support the PMRA's belief that these science policies are consistent with these goals.

The policy paper is divided into several sections. Section I is this introduction. Section II, entitled "Assigning Values to Nondetected/Nonquantified Pesticide Residues", provides the rationale for assigning ½ LOD or ½ LOQ to commodities that have been treated with a pesticide but that show no analytically detectable residues for any or all commodities sampled. Section III, entitled "A Statistical Method for Incorporating Nondetected Pesticide Residues", provides a more accurate, statistically based method for estimating nondetected pesticide residues than simply assigning a default value of ½ LOD or ½ LOQ to these NDs. Section IV provides a list of references. The Appendix to this document is a sample calculation illustrating one (of many available) methods for calculating LOD or LOQ.

This science policy applies at this time only to exposure to pesticide residues via the food supply and, more specifically, only to the refinement of pesticide exposure from food by calculation of Anticipated Residues (ARs), a risk-assessment refinement tool. This policy is not appropriate for, and is not to be used in, the determination of the actual residue level that will be established as the "MRL" (maximum acceptable residue level) for a pesticide in a particular commodity.

This policy document is intended to provide guidance and information to PMRA personnel and decision-makers and to the public. As a guidance document, the policy in this document describes the process used by PMRA scientists in dietary risk assessments. Stakeholders remain free to comment on the application of the policy to individual pesticides or on the appropriateness of the policy itself. The PMRA will carefully take into account all comments that are received.

Assigning values to nondetected/nonquantified pesticide residues

Definitions

In the discussion of which values to assign to nondetected and/or nonquantified residues, it is important that consistent definitions be employed for the various terms being used to describe these concepts. Over the years, a variety of different practices have arisen because of definitional differences between LOD and LOQ, a lack of distinction between the two, preference for one over the other, the proliferation of several synonymous terms such as "limit of determination" or "limit of sensitivity", and the fact that there are situations in which one is, indeed, more appropriate to use than the other. In many cases, a sample is reported to contain nondetectable residues when, upon further investigation, the proper designation should have been "nonquantifiable", or vice versa. In a number of instances, the PMRA has noted in residue chemistry submissions that these terms have been inappropriately used, used interchangeably, or used without supporting documentation and/or information concerning their derivation. In the PMRA's policy, these terms will have the definitions provided below.

Limit of Detection (LOD)

The LOD is defined as the lowest concentration that can be determined to be statistically different from a blank. This concentration is recommended to be three standard deviations above the measured average difference between the sample and blank signals, which corresponds to the 99% confidence level. In practice, detection of an analyte by an instrument is often based on the extent to which the analyte signal exceeds peak-to-peak noise (Keith et al. 1983). Samples that do not bear residues at or above the LOD are referred to as NDs.

Method Detection Limit (MDL)

The MDL is the lowest concentration that can be reliably detected in either a sample or a blank, and the Instrument Detection Limit (IDL) is the smallest signal above background noise than an instrument can reliably detect; both MDL and IDL are related LOD concepts.

Limit of Quantitation (LOQ)

The LOQ is defined as the level above which quantitative results may be obtained. The corresponding sample/blank difference is recommended to be 10 standard deviations above the blank, which corresponds to the 99% confidence level (Keith et al. 1983) and to an uncertainty of ±30% in the measured value at the LOQ. LOQ is typically used to define the lower limit of the useful range of the measurement technology in use. Samples that do not bear residues at or above the LOQ are often referred to as "nonquantifiable".

Lower Limit of Method Validation (LLMV)

There are cases in which a laboratory does not stringently determine the LOD and LOQ of a particular substrate/method/equipment combination but, rather, a "Lower Limit of Method Validation" (LLMV) is reported that could be higher than the true LOQ within the capability of the method. The LLMV is simply the lowest concentration at which the method was validated. In these cases, neither the method limit of first choice (LOD) nor second choice (LOQ) was demonstrated, and the PMRA would normally request that an LOQ be estimated by the study sponsor from the LLMV, chromatograms and other available information.

In general, the PMRA discourages the determination and use of the LLMV if a consequence of this is that a legitimate LOD or LOQ cannot or will not be determined. To date, the PMRA has not issued formal guidance or suggested/recommended procedures, or made available a list of acceptable methodologies for the estimation of LOD and/or LOQ values for pesticide residue analyses. Due, in part, to the many valid operational definitions of LOD and LOQ and procedures used to estimate these, the PMRA believes it unwise to prescribe any one specific procedure or protocol as a standard universal requirement for pesticide registration submissions.

Nevertheless, in the interest of informing registrants and other data submitters of at least one method for LOD/LOQ determination that has been acceptable in the past, an Appendix to this Science Policy Notice illustrating this method is attached.

Any reasonable generally recognized statistical procedure may be considered and will be evaluated. It is recommended that registrants and other data submitters fully document the procedures and protocols used to estimate the LOD and/or LOQ for review by the PMRA.

Refining anticipated residue estimates using ½ LOD or ½ LOQ for nondetects

Pesticide food risk assessments are initially conducted using conservative assumptions such as MRL-level residues in crops, maximum theoretical livestock diets, highest field trial residue values and 100% of the crop being treated. Worst-case assessments using such assumptions may result in an apparently unacceptable acute and/or chronic food risk.

In such cases, refinement of food-exposure assessments to derive more realistic estimates is often warranted. To further refine food exposure, calculations may include use of percent crop treated data, more realistic livestock diets, averages of field trial data, statistically collected monitoring data from the Canadian Food Inspection Agency (CFIA) of Agriculture and Agri-food Canada (AAFC), Health Protection Branch of Health Canada, U.S. Department of Agriculture (USDA) or the U.S. Food and Drug Administration (U.S. FDA) and/or incorporation of residue reduction factors to account for cooking or processing.

In some cases, probabilistic analyses of composited or even single serving-size samples may be used. The use of these anticipated residues (ARs) produces more refined exposure estimates, which more closely approximate the pesticide residues that humans will actually consume in their diets.

The ways in which the data are refined depends on such considerations as what data are available, the relative confidence the Agency has in these data, the residues of toxicological significance, which of these residues are detected by the analytical method(s) used, as well as the metabolic profile over time. Not infrequently, data on ARs contain at least some measurements for which the chemical analyst reported residue concentrations at levels "below the limits of detection or quantitation". The fact that no residues are detected does not necessarily mean there are none.

Residues may exist at levels that are too low to detect. If the Agency has information demonstrating that a crop sample was treated with the pesticide in question, but residues were not analytically detected, there are a number of options available for dealing with these nondetectable values and integrating this information into pesticide food exposure assessments.

The two extreme options would be:

(1) to assume that if residues were not detected, they were not present (i.e., residues concentrations are zero); or

(2) to assume that if residues were not detected (at some limit of detection), they were present at just below that limit of detection.

The first option would lead to the least conservative (i.e., most likely to underestimate the actual average residue level in the ND samples) exposure estimate, since the Agency would be assuming nondetectable residues were actually zero; the second option would result in the most conservative (i.e., least likely to underestimate the actual average residue level in those samples) estimate, since the Agency would be assuming that nondetectable residues were actually present at just below the analytical limit of detection.

The PMRA believes that neither approach reasonably represents reality, particularly in data sets in which many NDs are present. Rather, biological information and empirical residue measurements indicate that residue data sets (including the NDs) are often lognormally distributed. On a theoretical basis, concentrations of pesticides in food crops might be expected to be a random-product process and the Theory of Successive Random Dilutions (SRD) would predict that concentrations of pesticides would be lognormal (Ott 1995). In addition, empirical evidence for a lognormal distribution of pesticides in foods exists from a recent study by the United Kingdom's Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (MAFF) in which thousands of individual serving sized samples were analyzed for a variety of pesticides and found to follow in most cases a lognormal distribution (MAFF 1997).

Given the above information, the PMRA recommends (as an initial step in the exposure determined) or the LLMV, as appropriate, for samples with no detectable residues if it is known or believed that these samples have been treated with a pesticide according to the following protocol.

- The PMRA generally recommends use of a value of zero for the proportion of the data set corresponding to the percentage of the commodities known not to be treated with pesticide (see "Percentage of Crop Treated" section).

- For the remainder of the data points for pesticide-treated commodities, the PMRA recommends as its preferred approach use of the following assumptions:

  (1) if a valid LOD exists, use ½ LOD as the assigned value for NDs when conducting food exposure and risk assessments;

  (2) if an LOD is not available, but a valid LOQ exists, use ½ LOQ for the NDs;

  (3) if neither an LOD nor an LOQ is available, use the LLMV for the NDs; and

  (4) if both LOD and LOQ are determined and if nonquantifiable residues are detected between the LOQ and LOD, use ½ LOQ for those measurements.

In general, PMRA considers that the "replacement" or "substitution" method (replacing treated NDs with ½ LOD or ½ LOQ) will result in reasonable estimates of risk and exposure if the number of NDs is small (e.g., 10–15%). The use of ½ LOD or ½ LOQ for nondetectable residues in samples is widely used in the risk assessment community and is advocated by the U.S. EPA (U.S. EPA 1998a) when the appropriate conditions are met. Registrants are encouraged to use the substitution method in these instances, and the PMRA would perform sensitivity analyses routinely in these situations only on a case-by-case basis.

When the number of NDs increases to greater than ca. 10–15% (but is still less than 50%), risk assessments should be performed using the replacement method, but the effect of the substituted values should be assessed by performing a sensitivity analysis and verifying that the relevant risk and exposure estimates are not significantly affected. Such an analysis should be included as part of the risk characterization.

If it is determined that the effect of this substitution is significant, it may be desirable to use statistical methods developed for censored data (as explained in the section, "A Statistical Method for Incorporating Nondetected Pesticide Residues", of this document). When data sets consist of >50% NDs, the handling of NDs should be considered on a case-by-case basis, and no general rule of thumb is possible.

Additional details concerning this procedure and assignments are provided below.

(1) Policy for NDs when a LOD has been properly determined

The selection of a numerical value to represent NDs in a refined exposure assessment depends on the level of confidence the PMRA has in the supporting documentation of the various method limits under consideration. For the PMRA to have a high level of confidence, the claimed LOD should be demonstrated using chromatograms, calculations and statistics as noted above. Although there are a variety of acceptable techniques that can be used to estimate the LOD or LOQ, one example that would be acceptable is shown in the Appendix to this policy paper. The information provided in this attachment is only an illustrative example. Data submitters are free to use any reasonable and scientifically supportable methodology. In any case, and in accordance with the PMRA's *Residue Chemistry Guidelines* (DIR98-02) as outlined in the section, "A Statistical Method for Incorporating Nondetected Pesticide Residues", the procedures used by a laboratory to determine the LOD and LOQ should be fully explained and/or copies of any appropriate publications should be submitted with the analytical method description to the Agency.

The PMRA recommends that the actual numerical value used to represent ND residues and to be entered into the acute or chronic AR calculation should be ½ LOD. Particularly in those cases in which acute food risk is only marginally acceptable and ½ LOD is used for a significant portion of the samples, this assumption should be mentioned in the risk characterization and the use of a sensitivity analysis should be considered (see "Sensitivity Analysis" section of this document).

(2) Policy for NDs when only a LOQ has been properly determined

If an appropriate LOD has not been properly determined, PMRA scientists will examine whether an LOQ has been experimentally and statistically demonstrated and if a given sample with ND residues may be adequately represented by ½ LOQ as demonstrated by chromatograms and other information.

The PMRA recommends that the actual numerical value to be entered into the AR calculation should be ½ LOQ.

(3) Policy when neither a LOD nor a LOQ has been properly determined

If neither the LOD nor the LOQ has been properly determined, the full LLMV (lowest concentration at which the method was validated) generally will be used in risk assessment.

The rationale for this policy is that the Agency has less confidence in data samples when an LOD or LOQ cannot be statistically determined or reasonably estimated from the data. In general, if a LLMV is reported instead of an LOQ, it is likely that insufficient analyses were performed and a ½ LOQ value could not be calculated with sufficient statistical rigor and precision to be reliably used in a risk assessment. Accordingly, to assure that actual exposure to pesticides in food will not be underestimated using such data, the PMRA will use the full LLMV for each ND of a treated sample in this situation. The PMRA actively discourages a registrant from choosing to use or report a LLMV if this is to be used as a substitute for a properly determined LOD or LOQ.

However, the PMRA believes that, in many cases, a rigorously determined LLMV (e.g., one in which numerous determinations were made at levels close to the LOQ and appropriate statistical methodologies can be used) can be used to estimate an LOD or LOQ.

In these cases, the PMRA recommends use of the ½ LOD or ½ LOQ default, as appropriate, in risk assessments

(4) Policy when detectable but nonquantifiable residues are found

If a sample contains detectable, yet nonquantifiable residues, i.e., residues falling between the LOD and the LOQ, the PMRA recommends that such samples typically be represented numerically in the refined exposure assessment as ½ LOQ when assessing both acute and chronic risk.

This is consistent with the USDA Pesticide Data Program's (PDP) policy for reporting these values: all residues detected at >LOD but <LOQ by the PDP program are reported as ½ LOQ. If information is available indicating that most residue values are just above the LOD or just below the LOQ, a decision will be made on a case-by-case basis regarding the appropriate value to assign to NDs. The rationale for selection of a residue value different from ½ LOQ for these commodities should be explained clearly in the risk characterization. If available and clearly supported by raw data (chromatograms, etc.), the analyst's estimate of the residue between the LOD and the LOQ may, at the discretion of the PMRA, be used as a means of further refinement of the estimated exposure. If a significant portion of the residue values was derived via the analyst's estimation of values between the LOD and LOQ, this should be noted in the risk characterization.

Sensitivity analysis

In general, assigning numerical values to NDs as described above is not expected to significantly affect the PMRA's risk estimate. However, the PMRA, under certain circumstances, will perform a sensitivity analysis if it is believed that the substitution of ½ LOD, ½ LOQ, or LLMV values for NDs has significantly affected the outcome of a risk assessment and/or the PMRA's risk decision. That is, if the PMRA risk assessment shows unacceptable risks when ½ LOD values are used for NDs, the PMRA will attempt to demonstrate that the use of ½ LOD has not by itself significantly affected the risk assessment by re-estimating risks with zero substituted for ½ LOD or ½ LOQ.

Conversely, if the risk assessment shows acceptable risk when ½ LOD values are assigned to NDs, we will re-estimate the risks, where appropriate, with the full LOD or LOQ substituted for ½ LOD or ½ LOQ. This latter substitution will never change the estimated exposure (and risk) by more than a factor of 2 (and then only if all crops were considered treated and if all values were ND). If the Agency risk assessment changes substantially as a result of assigning these alternate values, the sensitivity analysis will have demonstrated that the Agency risk assessment is sensitive to assumed concentrations for the NDs. The PMRA may then request that additional data and/or an improved analytical method be developed and submitted. To date, the conduct of these sensitivity analyses has not resulted in a significant change in the upper percentiles of estimated acute exposures.

Use of percentage of crop treated

Notwithstanding the above discussion, the PMRA believes it to be appropriate to use "true zeros" for those NDs that represent untreated crops, and the PMRA continues to support the use of "true zero" for those samples that have not (or are not expected to have been) been treated with the pesticide of interest. Specifically, exposure assessments will generally be performed with the nontreated samples incorporated as "true zeros".

The Agency will determine which "nondetect" samples should be represented by zero in a ratio directly proportional to the percentage of crop not treated. In calculating average residues when a variety of limits of detection exist, the average residue value calculated will incorporate a weighted average of the LODs from treated commodities in which no residues were detected. (An U.S. EPA policy document (March 23, 2000) reported a range of interlaboratory LOD variation of up to 35 times has been observed for a single chemical/crop combination in one residue monitoring data set.) Such a calculation will not incorporate one half of the overall average LOD from all laboratories. For example, if 70% of a crop is not treated, but 80% of the monitoring samples in a data set is reported as <LOD, then 70% of the samples would be assigned a value of zero, 10% would be designated as ½ LOD, and 20% of the samples would be assigned the reported residue values. If more than one LOD is reported for the samples in the data set, one half of the weighted average of the LODs would be used.

An illustration of this calculation is shown below. Suppose that 30% of apples are treated with a pesticide (and 70% are therefore not treated), but a PDP survey of 5-lb. (2.3 kg) composite samples shows that 80% (i.e., a total of 240 samples) of the 300 samples collected have ND (not detected or less than detection limit) residues. Three quarters of those PDP ND values have a LOD of 0.05 ppm and one quarter of the ND values have LODs of 0.10 ppm. We wish to calculate the average residue in apples for use in a chronic pesticide food residue assessment. Given this information, we would conclude that 70% of the 300 composite apple samples contain no (or zero) residues, since they were not treated with pesticide. This means that 210 of the 300 composite samples are true zeros (70%). From this, it follows that 210 of the 240 ND values (or 87.5% of the NDs) represent true zeros with the remaining 30 ND value (or 12.5% of the 240 NDs) representing treated apples with residues at less than the detection limit. To calculate residues in these treated samples, we would assign one half the 0.05 ppm LOD to three quarters of these NDs (representing an expected 22.5 of the 240 ND samples) and one half the 0.10 ppm LOD to the remaining one quarter of these NDs (representing an expected 7.5 of the 240 ND samples). The average residue for use in a chronic assessment, therefore, would be calculated as follows:

$$\frac{(210 \times 0 \text{ ppm}) + (22.5 \times 0.025 \text{ ppm}) + (7.5 \times 0.05 \text{ ppm}) + \sum (\text{all} > \text{LOD values})}{300}$$

If the residue data were to be used instead to establish an electronic residue file for use in an acute probabilistic assessment, the file would contain 210 true zeros and 30 values at 0.0313 ppm (i.e., ½ the weighted LOD), with the remaining 60 values represented by their >LOD measurements (at either ½ LOQ or >LOQ, as appropriate).

Similarly, in those cases where it is necessary to construct an electronic residue file for an acute exposure assessment (and the average residue values are not appropriate), the file should be constructed such that the treated ND samples are assigned a weighted average of the LODs in which no residues were detected. An example of how this file would be established is illustrated in the example shown above.

Considerations related to pesticides having analytes of concern

The LOD and/or LOQ is often not established for all residues of toxicological significance. In some situations, the method may, in fact, be incapable of determining the residues at all. This may particularly be true for multiresidue monitoring methods. For example, the U.S. FDA often reports only residues of the parent compound. CFIA (AAFC) and USDA's PDP often attempts to analyze all residues of toxicological significance; however, there are certain metabolites of concern that are not sought by CFIA or PDP due to analytical difficulty or due to the unavailability or expense of analytical standards. As a result, difficulty arises when attempting to sum the residues of multiple analytes of concern because a numerical limit is not available to assign to nondetectable levels of one or more of the residues of concern.

Such shortcomings may render one or both sources of monitoring data of limited value to the refinement of pesticide food residue exposure estimates unless metabolism studies and other information can be used to establish a ratio between the concentration of one or more analyte(s) to the concentration of toxicologically significant residues not determined by the method. Decisions on how to use such residue data will be made on a case-by-case basis.

Essentially zero residues: Use of zero (or near zero) residue concentrations

A number of instances may arise in which it is appropriate to assume for risk-assessment purposes that residue values so closely approach zero that this value (rather than ½ LOD or ½ LOQ) should instead be used in the exposure assessment. An explanation of the rationale, and further illustration of situations where this might be appropriate, are detailed in an U.S. EPA Standard Operating Procedure (U.S. EPA 1999) and from which the following is excerpted:

> ... [I]t may be appropriate in certain cases to judge that the ND values from the monitoring data are "essentially zero", particularly if a substantial portion of the measured residue values is less than the analytical detection limit (and would therefore ordinarily be replaced by ½ LOD). In these instances, it may be appropriate to introduce a value of zero ppm (or near zero) as a residue value (in place of ½ LOD) for the ND measurements in the risk assessment. This judgement should be made on a case-by-case basis, with the reviewer bringing a wide range of information to bear on proper valuation of the NDs, including the nature of distribution of the values above the detection limit, the percent of the crop which is treated, and information on the processing of commodities before sampling.

For example, information from a radiolabel metabolism study or a field trial conducted at an exaggerated rate may be available, which indicates that residues of concern are present at levels much lower than ½ LOD. Alternatively, theoretical calculations based on mass balance considerations, for example, may demonstrate for a seed-treatment use that resulting residues in the harvested crop would be expected to be much less than ½ LOD. Other factors, perhaps when considered jointly, might warrant consideration in this evaluation and suggest that resulting residues would be near zero. For example, for a blended processed commodity such as corn oil, it might in some instances be appropriate to assume measured ND values from monitoring studies represent real zero (or near-zero) concentrations after consideration of the percentage of the corn crop that is treated, the range of actual application rates and pre-harvest intervals (PHIs) and processing/cooking factors.

For example, if only 5% of the corn crop is treated, residue field trials on the raw agricultural commodity show average residues of 0.1 ppm, and processing of corn into corn oil has been demonstrated to reduce residues 15-fold, it would be reasonable to assume that average residues are less than 0.0003 ppm, and thus, any ND value in a corn oil monitoring survey could be assumed to be less than this calculated average. In many cases, it may be a variety of factors which, when considered together, would lead the risk assessor to support a decision to replace <LOD measurements with zero (or near-zero) values in the risk assessment.

Alternatively, a value of zero may be appropriate to represent "nondetects" for one or more analytes of concern or residues of concern, provided this decision is supported by such information as metabolism studies, data at shorter PHIs, exaggerated rate data, etc. This approach may be appropriate only for certain crops or certain use patterns. On a case-by-case basis, plant or livestock metabolism data, data reflecting exaggerated application rates and/or short PHIs, close examination of the chromatograms, consideration of the analytes determined by the analytical method(s), and other information may be used singly or in conjunction to formulate a weight-of-the-evidence argument in favour of (or against) use of true zero to represent the level of one or more analytes of toxicological concern potentially present in samples denoted as bearing less than LOD/LOQ residues.

This procedure could be particularly important for pesticides having several residues of toxicological concern whereby, using the above information, the chemist gains confidence that only a subset of the terminal residues will be present at normal harvest time; zeros could be used for the other analytes of concern. On an international level, a similar approach is used by the Food and Agriculture Organization/World Health Organization's Joint Meeting on Pesticide Residues in the case of pesticides having a chronic toxicological endpoint.

A statistical method for incorporating nondetected pesticide residues

There may be instances in which a significant portion (e.g., more than 15%) of the residue data set contains nondetectable residues, when a sensitivity analysis reveals an inordinate effect of the ½ LOD or ½ LOQ assumption on the risk decision, or when it is simply decided that a more accurate assessment of residue levels is appropriate. This section of the policy paper describes how residues levels below the LOQ may be estimated using statistical imputation methodologies. Use of such methodologies should produce a more accurate estimate of <LOD and <LOQ residues.

When the appropriate recommended conditions are met (see below), statistical imputation methodologies are useful for predicting the distribution of nondetectable residues below the LOD in cases where some of the residues of the data set are undetectable. Here, statistical imputation refers to imputation procedures for left-censored data. Imputation (ascribing, attributing), in general, can refer to procedures applied to other aspects of pesticide food residue exposure. For example, imputing single-serving residue values from composite samples is on form of imputation (which is perhaps more aptly referred to as a data deconvolution exercise).

Similarly, construction of empirical distribution functions (EDFs) is a form of imputation as well that results in data interpolation. In the context of this paper, the term "imputation" refers to imputing (or "data uncensoring") of left-censored data. When properly employed, such methods can provide a scientifically sound basis for more accurately estimating pesticide food residue exposure and risk than assuming that exposure occurs at ½ LOD or some other single, finite value.

This method is intended to be used chiefly by persons conducting probabilistic human health pesticide food residue exposure assessments for purposes of registration, reregistration, or MRL assessment of pesticides.

Briefly, the methods described below use the information provided by the uncensored portion of the data (i.e., that portion of the data with >LOD values) and the assumed normal (or transformed normal) distribution of the data to calculate a mean and standard deviation which incorporates the data which lie below the detection limit in the "censored" region of the data. This assumption of normality (or lognormality) should be verified prior to use of these methods.

The reference to an "assumed normal distribution" is made to reflect a common statistical convention that one cannot prove a given distribution belongs to a hypothesized family of distributions (e.g, normal, lognormal, Poisson, etc.) but rather can only provide sufficient evidence to suggest that the hypothesized distribution is not inconsistent with actual distribution (analogous to either "rejecting" or "failing to reject" a hypothesis). If there is insufficient evidence to demonstrate that a distribution is not normal, then it is reasonable to refer to it as an "assumed normal" distribution.

Cohen's (1959, 1961) method requires that the distribution be normal (or can be made normal) and that there be only a single LOD or LOQ for all analyses of the same commodity. It will result in an estimated mean (i.e. arithmetic average) concentration that incorporates the <LOD values and can be used in a chronic assessment or in an acute assessment for those commodities for which the use of a mean value is appropriate (e.g., blended commodities). By mentioning several specific methods, the PMRA does not mean to imply that other methods are not appropriate for this task.

Whichever method is selected, the PMRA recommends that the method be adequately supported by both a sufficiently rich data set above the detection limit and a statistically robust methodology for imputing those values. Under the methods presented below, those measured values that lie above the LOD but below the LOQ should be considered as being "semi-quantitative".

In contrast to the methodology described in the "Assigning Values to Nondetected/Nonquantified Pesticide Residues" section of this document, in which ½ LOQ is generally used as a default assumption for all values that lie between the LOD and LOQ, the actual measured "semi-quantitative" value should instead be used when working with methods for censored data.

Cohen's Method

Cohen's (1959, 1961) method is a technique that can be used to more accurately determine mean residue values from heavily "censored" data sets, i.e., data sets for which a substantial amount of data (e.g., 15–50%) are simply reported as less than a given detection or quantitation limit. Cohen's method is fully described in EPA's *Guidance for Data Quality Assessment: Practical Methods for Data Analysis* (U.S. EPA 1998a). This document is available on the Internet at http://www.epa.gov/Region10/offices/oea/epaqag9.pdf.

The method is designed to be used only for data points that are part of a parent population that is normally distributed or that can be made normal via transformation. Practically, this means that the parent population should have either a normal or lognormal distribution. Thus, prior to using this method, the existence of a normal (or transformed lognormal) parent population should be demonstrated.

It is strongly recommended that the data be graphed on appropriate probability paper and that normality tests (e.g., Shapiro–Wilk) be performed to verify the assumed distribution. Various statistical procedures (with associated examples) which could be used to accomplish this task are available in the U.S. EPA document *Guidance for Submission of Probabilistic Human Health Exposure Assessments to the Office of Pesticide Programs*, April 11, 1998 (U.S. EPA 1998b), which is available on the world wide web in draft format at http://www.EPA.gov/fedrgstr/EPA-PEST/1998/November/Day-05/o-p29665.htm.

Additional recommended criteria for use of Cohen's methodology is that not more than 50% of the data set be censored (ideally, less than 20% should be censored) and/or at least 10 noncensored data points (with 20 or more being strongly desirable) be available. Exceptions to these recommended criteria can be made on a case-by-case basis. However, with respect to the exceptions, it should be remembered that in many cases it is likely that a more refined estimation procedure such as Cohen's method is being using precisely, because the insertion of ½ LOD for ND residues resulting in risk above the PMRA's level of concern, while the substitution of 0 ppm for NDs resulted in risks below the PMRA's level of concern.

That is, in many cases, Cohen's method will be used, because the PMRA's risk estimate or resulting decision is very sensitive to assumptions about values to assign to ND residues. Thus, the PMRA is justified in recommending stricter criteria for use of Cohen's method than might normally be used in attempting to estimate a "best" estimate of a mean residue value.

It is important to note that, when using CFIA's monitoring data or USDA's PDP or other monitoring data to calculate an average residue for use in a risk assessment, the percentage of the data set that represents "true zeros" (i.e., not treated) should be eliminated from the data set before considering whether the procedure in this document is applicable.

For example, if 80% of a crop is not treated, but 90% of the PDP values are reported as NDs, the untreated portion of the data should be removed from the data set; the remaining NDs (i.e., 10% of the original sample) would be considered to represent treated commodities that have residues at levels lower than the LOD. Thus, in this case, 50% of the data would be censored (10% of the samples are ND and 10% of the samples are greater than the LOD). Since Cohen's method is designed for use with a distribution that is normal, the logarithms of the data should be used if the data are lognormally distributed with the resulting mean and standard deviation of the (original) untransformed data back-calculated using the following formulae for the mean and standard deviation, respectively:

$$M_a = \exp(M_L + 0.5s_L^2)$$

$$s_a^2 = M_a^2[\exp(s_L^2) - 1]$$

where M_a is the arithmetic mean of the original (untransformed) residue values, M_L is the mean of the logarithms of the residue values, s_a is the standard deviation of the original (untransformed) residue values, and s_L is the standard deviation of the logarithms of the residue values.

In general, the criterion that the data be normally (or lognormally) distributed is not expected to present an impediment to the widespread application of this technique. On a theoretical basis, concentrations of pesticides in food crops might be expected to be a random-product process and the Theory of Successive Random Dilutions (SRD) would predict that concentrations of pesticides would be lognormal (Ott 1995). In addition, a fair amount of empirical evidence for a lognormal distribution of pesticides in foods exists from a recent study by the U.K.'s MAFF in which thousands of individual serving sized samples were analyzed for a variety of pesticides and found to follow in many cases a lognormal distribution (MAFF 1997).

Briefly, Cohen's technique for censored samples involves the following steps for lognormally distributed data (derived from Perkins et al. 1990):

1. determine N = total sample size;
2. n = number of quantitated measurements;
3. $H = (N - n)/N$;
4. transform the uncensored measurements to logarithms;
5. determine $\ln(LOD) = X_o$;
6. determine $s_L^2/(X_L - X_o)^2 = \gamma$, where X_L and s_L^2 are the mean and (population) variance of the log-transformed detectable data, respectively;
7. using appropriate tables (e.g., in the United States, PMRA (1996) or Perkins et al. (1990)) with h and γ, find γ;
8. $M_L = X_L - \gamma(X_L - X_o)$;
9. $s_L^2 = S_L^2 + \gamma(X_L - X_o)^2$;
10. $M_a = \exp(M_L + 0.5s_L^2)$; and
    $s_a^2 = M_a^2 [\exp(s_L^2) - 1]$

Cohen's paper (expression 2.5.5) indicates he is using n in the denominator, rather than n – 1. The use of n in the denominator is more commonly associated with a population variance formula, while the use of n – 1 is associated with the sample variance formula.

An example of the use of Cohen's method is shown below and is derived from Gilbert (1987, p. 183).

Concentrations of a pesticide in 10 samples of an agricultural commodity are as follows (in ppm): <0.2, 0.45, 0.60, 0.76, 1.05, 1.12, 1.20, 1.37, 1.69 and 2.06. The LOD is reported at 0.2 ppm. A statistical evaluation (not shown) demonstrates that these values are consistent with a lognormal distribution. Using this information, the following results would be generated:

1. N = total sample size = 10
2. n = number of quantitated measurements = 9
3. h = (N – n)/N = (10 – 9)/10 = 0.1
4. The natural logarithms of the pesticide concentrations are (respectively) as follows: ND, –0.7985, –0.5108, –0.2744, 0.04879, 0.1133, 0.1823, 0.3148, 0.5247 and 0.7227.
5. ln (LOD) = ln (0.20) = –1.6094
6. $X_L = 0.035\ 88$; $s_L^2 = 0.211\ 93$;
   $\gamma = 0.211\ 93/(0.035\ 88 + 1.6094)^2 = 0.078\ 29$
7. $\gamma = 0.1164$
8. $M_L = 0.035\ 88 - 0.1164(0.035\ 88 + 1.6094) = -0.1556$
9. $s_L^2 = 0.211\ 93 + 0.1164(0.035\ 88 + 1.6094)^2 = 0.5270$
10. $M_a = \exp[-0.1556 + 0.5(0.5270)] = 1.114$
    $s_a^2 = (1.114)^2[\exp(0.5270) - 1] = 0.8611$

Estimation of specific values that lie below the detection limit

Cohen's method is appropriate for use in cases where it is sufficient to calculate a mean residue value and where the basic distributional and other requirements are met. In general, the use of a mean value in a risk assessment is appropriate if a chronic analysis is being performed or if it is actually the mean value in an acute analysis which is of interest. In certain instances, it may not be sufficient to simply obtain the mean (and standard deviation) of a data set by use of Cohen's method. For example, it may be desired to perform a Monte Carlo analysis using data from a market basket survey in which single serving sized samples were analyzed and many NDs were obtained, or it may be required to insert data from field trials with many ND values into a Monte-Carlo analysis. In these cases, it is the entire set of individual residue values (or their estimates) that are desired and not simply the mean or values which are greater than the LOD.

In these cases, it may be possible to use the information provided by the uncensored portion of the data to impute those values that lie below the detection limit in the "censored" region of the data. It is important that the nontreated NDs be removed from the distribution prior to performing statistical calculations (as discussed under the Cohen's Method section). Of course, one can instead simply substitute ½ LOD or ½ LOQ, as appropriate, for the NDs in a Monte Carlo analysis. As in the case with Cohen's method used to calculate a mean residue value, those data that are greater than the detection limit should be demonstrated to follow a specific hypothesized distribution; it is this specific distribution that is used to extrapolate residue values into the less than detection limit (or censored) region of the data. The resulting imputed values can then be used directly in a Monte Carlo assessment.

A variety of ways are available to impute values that lie below the detection limit in the censored region of the data (i.e., imputing of left-censored data), and there is an extensive literature on this topic (see References section). The PMRA is not advocating specific ways in which this statistical imputation can or should be done but, rather, simply emphasizing that, whichever methodology is selected, it should be adequately supported. In general, these methods should be used only when it has been demonstrated that the relevant risk estimate (e.g., chronic risk based on mean input values or acute risk based on the distribution of input values and a high-end (output) exposure percentiles) or risk-management decision is sensitive to the assumption that ND values are equal to ½ LOD (or ½ LOQ). In general, these techniques will only be used if more than 10–15% of the data are NDs.

One popular method for this imputation procedure is Helsel's Robust Method (Helsel 1990; ILSI 1998). This method can be used to extrapolate a distribution to the region of the censored portion of the data and, hence, generate "replacement values" for those measurements that are simply reported as "below detection limit". As stated by Helsel (1990):

> These methods combine observed data above the reporting limit with below-limit values extrapolated, assuming a distributional shape, in order to compute estimates of summary statistics. A distribution is fit to the data above the reporting limit by either MLE or probability plot procedures, but the fitted distribution is used only to extrapolate a collection of values below the reporting limit.

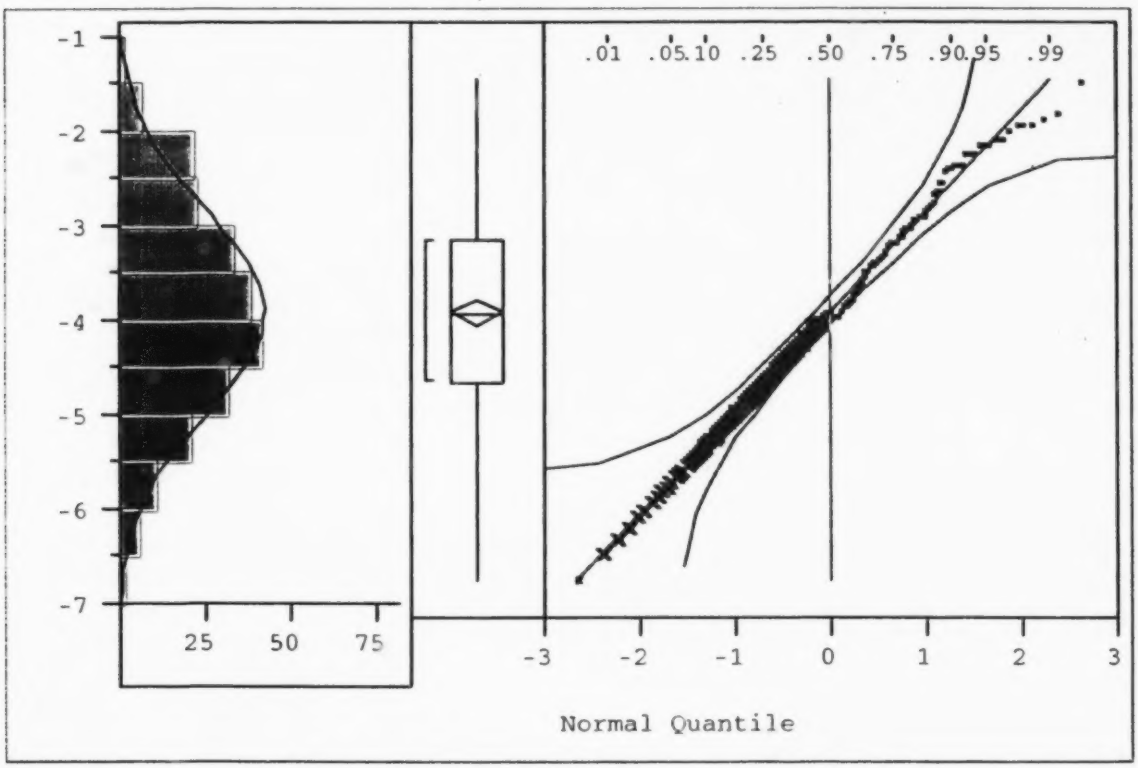
In general, the fitting of the distribution is done by either Maximum Likelihood Estimation (MLE) procedures or by probability plot procedures (which generally require that there be only one censoring point). Roughly speaking, the MLE procedures use, in a complex iterative mathematical optimization procedure, the reported values above the detection limit and the values of the detection limits to estimate the parameters of the family of distribution (e.g., normal, lognormal) which "maximize the likelihood" of observing the data actually observed. Once the values of the defining parameters have been obtained, they are used to generate replacement, or "fill-in", values for the observations below the detection limit. A sample plot in which Helsel's procedure and MLE techniques were used which Helsel's procedure and MLE techniques were used is shown below[1]. The plot used recent single-serving data generated by USDA's PDP. The probability plot procedures (also referred to as "regression on order statistics" or "regression on expected normal scores"), in contrast, can be easily computed with standard statistical software which estimate the intercept and slope (representing the mean and standard deviation, respectively) of a line fit to the data above the detection limit.

---

[1] Residue concentrations are plotted as their natural logarithms. The darker portion of the histogram and the large X's in the normal probability plot represent imputed "fill-in" values calculated by MLE methods.

The plot used recent single-serving data generated by USDA's PDP. The probability plot procedures (also referred to as "regression on order statistics" or "regression on expected normal scores"), in contrast, can be easily computed with standard statistical software, which estimates the intercept and slope (representing the mean and standard deviation, respectively) of a line fit to the data above the detection limit. As stated in Helsel (1990):

> The robust probability plotting method for a single reporting limit can be computed easily by most commercially available statistics software. Normal scores (NSCORES of Minitab or PROC RANK within SAS, for example) first are computed with all less-thans set to slightly different values all below the reporting limit. Second, a linear regression equation is developed using only the above-limit observations, where log of concentration is the y variable and normal scores the x variable. Estimates for the below-limit data then are extrapolated using this regression equation for normal scores for the below limit data. Finally, extrapolated values are retransformed into units of concentration, combined with above-limit concentration data, and summary statistics computed.



In either case, the extrapolated values below the detection limit can be combined with the actual values above the detection limit to produce a discrete data set that can be used as input data in a Monte Carlo probabilistic assessment. Details of this how this could be performed are available in the literature. Briefly, a distribution (e.g., normal, lognormal) that is defined by a mean and standard deviation could be used to impute those values that lie below the detection limit by using the inverse cumulative distribution function, M^{-1} , where M^{-1} (p) = z score and p = n/(N + 1) (assuming a normal distribution). Any imputed ND values used to "fill-in" the distribution (i.e., replace the <LOD values with more appropriate single-valued finite estimates) would be calculated as follows:

"Fill-in" value = z score × SD + mean.

For example, suppose that there are 100 data points of which 98 are above the detection limit and 2 are below the detection limit. Further supposed that calculation via Cohen's (or any other) method results in an estimated mean of the distribution of 10.0 and a standard deviation of 2.0. The values would then be ranked, and (since there are 100 total values), the first ND would occupy the 0.01 quantile, and the second ND would occupy the 0.02 quantile.

The corresponding p values would be calculated as $p_1 = 1/(100 + 1) = 0.0099$ and $p_2 = 2/(100 + 1) = 0.0198$ for the first and second ND values, respectively. Using a normal probability table, one would determine that $M^{-1}(p_1) = M^{-1}(0.0099) = -2.33$ and $M^{-1}(p_2) = M^{-1}(0.0198) = -2.06$. The fill-in values associated with these two z scores are $(-2.33 \times 2.0) + 10.0 = 5.34$ and $(-2.06 \times 2.0) + 10.0 = 5.88$. Thus, 5.34 and 5.88 would be the two fill-in values associated with the two NDs.

List of abbreviations

AAFC	Agriculture and Agri-Food Canada
ARs	Anticipated Residues
CFIA	Canadian Food Inspection Agency
EDF	Empirical Distribution Function
FDA	*Food and Drugs Act* (Canada)
FDR	Food and Drugs Regulations
FDAR	*Food and Drugs Act* and Regulation
FQPA	*Food Quality Protection Act* (U.S.)
IDL	Intrument Detection Limit
IQL	Instrument Quantification Limit
LLMV	Lower Limit of Method Validation
LOD	Limit of Detection
LOQ	Limit of Quantitation
MAFF	Ministry of Agriculture, Fisheries, and Food (U.K.)
MDL	Method Detection Limit
MLE	Maximum Likelihood Estimation
MRL	Maximum Residue Limit
NAFTA	North American Free Trade Agreement
NDs	Nondetects
ppm	parts per million
PMRA	Pest Management Regulatory Agency
PDP	Pesticide Data Program
PHIs	Preharvest Intervals
RDF	Residue Distribution File
SRD	Successive Random Dilutions
U.S.	United States
USDA	United States Department of Agriculture
U.S. EPA	United States Environmental Protection Agency
U.S. FDA	United States Food and Drug Administration

Appendix I

To date, the PMRA has not issued formal guidance or procedures or made available a list of acceptable methodologies for the estimation of LOD and/or LOQ values for pesticide residue analyses. Due, in part, to the many valid operational definitions of LOD and LOQ and procedures used to estimate these, the PMRA believes it unwise to prescribe any one specific procedure or protocol as a standard universal requirement for pesticide registration submissions. Any reasonable, generally recognized procedure consistent with the aims and requirements of regulatory exposure estimation and risk-assessment practices of the PMRA may be considered and will be evaluated.

The PMRA notes, however, that there may be some confusion in the regulated community with respect to LOD and LOQ issues. This is likely due, in part, to the plethora of definitions for LOD and LOQ, a lack of distinction between the two, organizational preference for one over the other and the proliferation of several synonymous terms such as "limit of determination" or "limit of sensitivity". In a number of instances the PMRA has noted in residue chemistry submissions that these terms have been inappropriately used, used interchangeably or used without supporting documentation and/or information concerning their derivation. In many cases, the PMRA has found that a sample is reported to contain nondetectable residues when, upon further investigation, the proper designation should have been "nonquantifiable", or vice versa.

This confusion over the definition of LOD (or LOQ), and the implicit statistical concepts which are central to its definition, is alluded to by Berthoux and Brown (1994). The method limit of detection or method detection limit (MDL) is based on the ability of a measurement method to determine an analyte in a sample matrix, regardless of its source of origin. Processing the specimen by dilution, extraction, drying, etc. introduces variability, and it is essential that the MDL include this variability.

The MDL is a statistical concept, although it is often thought of as a chemical concept, because it varies from substance to substance and it becomes possible to measure progressively smaller quantities as analytical measurements improve. Nevertheless, the MDL is a statistic that is estimated from the data. As such, it has no scientific meaning until it is operationally defined in terms of a measurement process and a statistical method for analyzing the measurements that are produced. Without a precise statistical definition, one cannot determine a numerical value for the LOD or expect different laboratories to be consistent in how they determine the LOD.

Many definitions have been published. They may differ in detail, but broadly speaking they are all defined in terms of a multiple of the standard deviation of measurements on blank specimens, or, alternatively, on specimens that have a very low concentration of the analyte of interest. All definitions exhibit the same difficulty with regard to how the standard deviation of blank specimens is to be estimated. Without a precise statistical definition, one cannot determine a scientifically plausible value for the limit of detection, expect different laboratories to be consistent in how they determine the LOD or be scientifically honest about declaring that a substance has (or has not) been detected. Beyond the statistical definition, there must be a clear set of operational rules for how this measurement error is to be determined in the laboratory.

Most published definitions are weak with respect to these instructions, which must explain how to estimate the variances and what kind and number of blanks to be used. Given this confusion, and in the interest of informing registrants and other data submitters of one potential method for LOD/LOQ determination which would fully meet relevant scientific and statistical criteria, an illustrative example is shown below.

The information provided is only illustrative of a technique that a registrant may or may not choose to follow. Registrants are free to use any reasonable and scientifically and statistically supportable methodology. Regardless of whether this specific example methodology or another separate methodology is chosen, the procedures used by a laboratory to determine the LOD and LOQ should be fully explained and/or copies of any appropriate publications should be submitted with the analytical method description to the Agency. In addition, the PMRA expects that adequate supporting documentation (e.g, chromatograms, calculations, etc.) would be included in the submission.

Illustrative example

An analyst wishes to determine the LOD and LOQ for a specific method for measurement of a given pesticide in a given crop matrix. This method may be the proposed enforcement analytical method or simply a method that is used for measurement of residues in crop field trials or market basket surveys. The estimation of the LOQ and LOD of a specific method for a specific pesticide on a specific crop is done in the following two steps.

- The first step is to produce a preliminary estimate of the LOD and LOQ and to verify that a linear relationship between concentration and instrument response exists[2]. These preliminary estimates correspond to what some term the IDL (Instrument Detection Limit) and IQL (Instrument Quantitation Limit), respectively. The matrix of interest will be fortified (spiked) at the estimated LOQ in the next step for the actual estimation of LOD and LOQ of the method.

- The second step is to use the initial estimate of the LOD and LOQ determined in Step 1 to estimate the *method* detection limit and *method* quantitation limit in the matrix of interest.

---

2 In general, instrument responses are expected to be linear with respect to analyte concentration, but exceptions do exist. For example, linearity is maintained only in the "linear region" of analyte concentrations and there are certain detectors, instruments, or methods (e.g., FPD detectors operated in the S-mode, certain ion-selective electrodes, or immunoassays) where the expected response is curvilinear Confirmation of linearity in response over the range of concentrations is generally done by visual inspection of the standard curve or calibration plot. In those instances where linearity is suspect, the analyst may wish to perform supplementary statistical tests (e.g., lack of fit test, regression diagnostics and residual analysis, etc.).

These two steps are described in detail below.

Step 1

The analyst derives a standard curve for the method of interest. In this particular instance, the analyst prepares the standard solutions with the following concentrations of the pesticide of interest (all in ppm): 0.005, 0.010, 0.020, 0.050 and 0.100. For each concentration in the sample solution[3], the following instrument responses (measured peak height) are recorded.

Concentration (ppm)	Instrument Response (peak height)
0.1	206 493
0.05	125 162
0.02	58 748
0.01	32 668
0.005	17 552

[3] All concentrations reported in this attachment are in terms of the solution and not the plant matrix. Subsequent conversions would be necessary to convert concentrations in the solution (e.g, μg/mL) to concentrations in the matrix of interest (e.g., μg/g plant material).

These two steps are described in detail below.

Step 1

The analyst derives a standard curve for the method of interest. In this particular instance, the analyst prepares the standard solutions with the following concentrations of the pesticide of interest (all in ppm): 0.005, 0.010, 0.020, 0.050 and 0.100. For each concentration in the sample solution[3], the following instrument responses (measured peak height) are recorded.

Concentration (ppm)	Instrument Response (peak height)
0.1	206 493
0.05	125 162
0.02	58 748
0.01	32 668
0.005	17 552

[3] All concentrations reported in this attachment are in terms of the solution and not the plant matrix. Subsequent conversions would be necessary to convert concentrations in the solution (e.g. µg/mL) to concentrations in the matrix of interest (e.g., µg/g plant material).

To verify that a linear response is seen throughout the tested range, the instrument response is plotted as a function of injected concentration. The results (and associated statistics) are shown in Figure 1. Note from these results that the instrument response appears to be adequately linear throughout the range of tested concentrations (0.005 to 0.100 ppm) and that the R^2 value from the Summary of Fit box is adequate (0.99003). The standard deviation (as presented in the summary of fit box in Figure 1 as the Root Mean Square Error) is 8986.8.[4] The equation which describes this relationship (provided in the "Parameter Estimates" box of Figure 1) is as follows:

$$Y = 15120 + 1\,973\,098 \times \text{concentration}$$

where Y is the instrument response (peak height).

The estimated LOD and LOQ are calculated as follows (assuming these values are set to be 3 and 10 standard deviations above the blank response, respectively):

1. The Peak Height at the LOD (Y_{LOD}) is calculated at 3 times the standard deviation, while the Peak Height at the LOQ (Y_{LOQ}) is calculated at 10 times the standard deviation

$$Y_{LOD} = 15120 + 3 \times (8987) = 42\,081$$

$$Y_{LOQ} = 15120 + 10 \times (8987) = 104\,990$$

---

[4] Alternatively, the figures provided by the computer software could instead be calculated using a scientific calculator as follows in abbreviated format (discrepancies between these calculations and those shown in the text are due to rounding):

r = 0.9950
m = 1 973 098.5
b = 15 120

Standard deviation is calculated as follows:

x_i	y_i	yhat	$\lvert y_i$-yhat$\rvert$	$(\lvert y_i$-yhat$\rvert)^2$
0.100	206 493	212 431	5938	35 260 680
0.050	125 162	113 774	11 388	129 696 698
0.020	58 748	54 579	4169	17 380 190
0.010	32 668	34 848	2180	4 750 400
0.005	17 552	24 982	7440	55 350 470
			$\sum$ =	242 438 439

$$S\ y/x = [242\,438\,439/(5-2)]^{½} = 8989.6$$

where y_i is the observed instrument response and yhat is the predicted instrument response given the "best fit" regression.

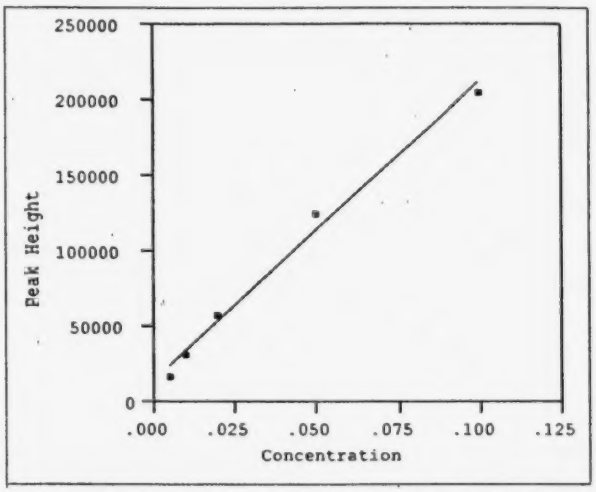


Figure 1. Statistical Results Using JMP Software

Summary of Fit

RSquare	0.99003
RSquare Adj	0.986707
Root Mean Square Error	8986.837
Mean of Response	88124.6
Observations (or Sum Wgts)	5

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob>|t|	Lower 95%	Upper 95%
Intercept	15119.954	5834.672	2.59	0.0810	-3448.891	33688.799
Concentration	1973098.5	114317.5	17.26	0.0004	1609283.2	2336913.9

2. These values (peak height at LOD and peak height and LOQ) are then used to calculate the concentrations associated with these peak heights as follows:

$$Y = 15120 + 1\,973\,098 \times \text{concentration}$$

Rearranging,

$$\text{Concentration} = (Y - 15\,120) / 1\,973\,098$$

Therefore,

$$LOD = Y_{LOD} - 15120 / 1\,973\,098 = (42\,081 - 15\,120)/1\,973\,098 = 0.014 \text{ ppm} => 0.014$$

$$LOQ = Y_{LOQ} - 15\,120/1\,973\,098 = (104\,990 - 15\,120)/ 1\,973\,098 = 0.046 \text{ ppm} => 0.05$$

Thus, the initial estimated LOD and LOQ are 0.014 and 0.046 ppm, respectively, which correspond to the IDL and IQL.

Again, these estimated LODs (or IDL) and LOQs (or IQLs) are expressed in terms of the solution concentration and not in terms of the matrix concentration. At this stage, the solution concentration (µg/mL solution) should be converted to the effective concentration in the matrix (e.g., µg/g of matrix).

Step 2

With the initial estimate of LOD (or IDL) and LOQ (or IQL) obtained and linearity verified, Step 2 involves estimating the LOQ and LOD in spiked matrix samples. This procedure uses the estimated instrumental LOQ and the procedure detailed in the U.S. EPA document: *40 CFR Part 136, Appendix B and in the Handbook of Environmental Analysis* which provides a better estimate of LOQ and verify that method recoveries are acceptable.

The method calls for the analysis of seven or more (n) untreated control samples spiked at the estimated LOQ. The standard deviation of these samples is measured and the LOD and LOQ are determined as follows:

$$LOD = t_{0.99} \times S$$

$$LOQ = 3 \times LOD$$

where t = one-tailed t statistic at the 99% confidence level for n – 1 replicates and
S = standard deviation of n samples spikes at the estimated LOQ

The following is a set of t values for use in the above equation:

# of Replicates (n)	Degrees of Freedom (n – 1)	$t_{0.95}$	# of Replicates (n)	Degrees of Freedom (n – 1)	$t_{0.95}$
3	2	6.965	13	12	2.681
4	3	4.541	14	13	2.65
5	4	3.747	15	14	2.624
6	5	3.365	16	15	2.602
7	6	3.143	17	16	2.583
8	7	2.998	18	17	2.567
9	8	2.896	19	18	2.552
10	9	2.821	20	19	2.539
11	10	2.764	21	20	2.528
12	11	2.718	22	21	2.518

In this example, the analyst prepared seven untreated control samples spiked at the above estimated LOQ of 0.05 ppm. The following results were obtained:

Concentration Detected (ppm)	% Recovery
0.0397	79.4
0.0403	80.6
0.04	80
0.036	72
0.0498	99.6
0.0379	75.8
0.0388	77.6
Average Concentration: 0.0404 ppm Standard Deviation: 0.0044 ppm **Average Recovery: 80.7%**	

The following is a set of t values for use in the above equation:

# of Replicates (n)	Degrees of Freedom (n – 1)	$t_{0.99}$	# of Replicates (n)	Degrees of Freedom (n – 1)	$t_{0.99}$
3	2	6.965	13	12	2.681
4	3	4.541	14	13	2.65
5	4	3.747	15	14	2.624
6	5	3.365	16	15	2.602
7	6	3.143	17	16	2.583
8	7	2.998	18	17	2.567
9	8	2.896	19	18	2.552
10	9	2.821	20	19	2.539
11	10	2.764	21	20	2.528
12	11	2.718	22	21	2.518

In this example, the analyst prepared seven untreated control samples spiked at the above estimated LOQ of 0.05 ppm. The following results were obtained:

Concentration Detected (ppm)	% Recovery
0.0397	79.4
0.0403	80.6
0.04	80
0.036	72
0.0498	99.6
0.0379	75.8
0.0388	77.6
Average Concentration: 0.0404 ppm Standard Deviation: 0.0044 ppm **Average Recovery: 80.7%**	

Given that recoveries are adequate at the LOQ (average = 80.7%, range = 72.0–99.6%), the LOD and LOQ for the method are estimated as follows:

LOD $= t_{0.99} \times S$ (for 7 – 1 = 6 degrees of freedom)

$= 3.365 \times 0.0044$ ppm

$= 0.0148$ ppm

LOQ $= 3 \times$ LOD

$= 3 \times 0.0148$ ppm

$= 0.0444$ ppm

References

Berthoux, P.M., and L.C. Brown 1994. Statistics for environmental engineers. Ch. 10. Simple methods for analyzing data that are below the limit of detection. Ch. 11. Estimating the mean of censored samples. pp. 81–95.

Cohen, A.C., Jr. 1959. Simplified estimators for the normal distribution when samples are singly censored or truncated. Technometrics, **1**: 217–237.

Cohen, A.C., Jr. 1961. Tables for maximum likelihood estimates: singly truncated and singly censored samples. Technometrics, **3**: 535–541.

Gilbert, R.O. 1987. Statistical methods for environmental pollution monitoring. John Wiley and Sons, New York.

Helsel, D.R. 1990. Less than obvious: statistical treatment of data below the detection limit. Environ. Sci Technol. **24**: 1766–1774.

International Life Science Institute (ILSI). 1998. Aggregate exposure assessment. Appendix 3. Analysis of data including observations below certified reporting limits.

Keith, L.H., et al. 1983. Principles of environmental analysis. Anal. Chem. **55**(14): 2210–2218.

Ott, W.R. 1995. Environmental statistics and data analysis. Ch. 8. Dilution of pollutants. Ch. 9. Lognormal processes. Lewis Publishers, New York. pp. 192–293.

Perkins, J.L., G.N. Cutter, and M.S. Cleveland 1990. Estimating the mean, variance, and confidence limits from censored (<limit of detection), log-normally distributed exposure data. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. **51**: 416–419.

U.K. Ministry of Agriculture, Fisheries, and Food (MAFF). 1997. Data supplied with unit to unit variation of pesticides in fruit and vegetables. March 14. U.K. Ministry of Agriculture, Fisheries, and Food, Pesticides Safety Directorate, London.

U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA). 1998a. Guidance for data quality assessment: practical methods for data analysis. EPA QA/G9. QA-97 Version. Office of Research and Development. EPA/600/R-96/084. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C. (available in downloadable Adobe Acrobat pdf format on the world wide web at http://www.epa.gov/Region10/offices/oea/epaqag9.pdf)

U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA). 1998b. Guidance for submission of probabilistic human health exposure assessments to the Office of Pesticide Programs. Draft document. November 4. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C. (available in downloadable Adobe Acrobat pdf format on the world wide web at http://www.EPA.gov/fedrgstr/EPA-PEST/1998/November/Day-05/o-p29665.htm)

U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA). 1999. Classification of food forms with respect to level of blending. HED Standard Operating Procedure 99.6 (8/20/99) August 20. A-1. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs, Health Effects Division, Washington, D.C.

U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA). 2000. Assigning values to nondetected/nonquantified pesticide residues in human health food exposure assessments. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C.

Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Document de principes

SPN2003-02

Attribution de valeurs aux résidus de pesticides non détectés ou non quantifiés dans les aliments

Le présent document de principes abonde dans le sens du récent document de politique scientifique de l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis sur l'évaluation des risques alimentaires, intitulé *Choosing a Percentile of Acute Dietary Exposure as a Threshold of Regulatory Concern* (16 mars 2000).

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a adopté l'orientation et la politique énoncées dans le document de l'EPA des É.-U. dans le cadre des efforts d'harmonisation des méthodes d'évaluation du risque alimentaire utilisées pour déterminer le degré d'innocuité des résidus de pesticides dans les aliments traités, qu'ils soient produits au pays ou importés.

Cette entreprise d'harmonisation des méthodes s'inscrit dans les objectifs de l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA) et plus précisément de son sous-comité du Groupe de travail technique sur les pesticides (GTT).

L'EPA des É.-U. a pris la tête du mouvement en ce qui a trait à l'élaboration des politiques scientifiques liées à la loi américaine sur la protection de la qualité des aliments (*Food Quality Protection Act* ou FQPA). L'harmonisation de ces politiques entre nos agences a été primordiale pour nous permettre de procéder à des examens conjoints. De telles politiques jouent un rôle de plus en plus important dans l'évaluation et l'estimation des risques liés aux pesticides et rehaussent les capacités des organes de réglementation à prendre de décisions qui protègent pleinement la santé publique et les membres sensibles de la population. Le GTT de l'ALENA examine en détails ces politiques et, après avoir longuement consulté les experts scientifiques du milieu gouvernemental et universitaire ainsi que des groupes non-gouvernementaux intéressés, il en recommande l'adoption. Le document *Note aux titulaires et aux demandeurs d'homologation et aux représentants* (15 janvier 2001) résume le processus de consultation mis en œuvre par l'ARLA en ce qui touche les documents de principes. Ce document est disponible dans le site Web de l'ARLA à l'adresse suivante :
http://www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/francais/pdf/fqpa/fqpa_memo-f.pdf

Le présent document de politique vise à orienter et informer les employés et les décideurs de l'ARLA, ainsi que le grand public. En tant que document d'orientation, la politique décrit le processus qu'utilisent les scientifiques de l'ARLA pour évaluer le risque alimentaire . Les parties intéressées demeurent libre de fournir des commentaires concernant l'application de la politique à des pesticides particuliers. L'ARLA tiendra soigneusement compte de tout commentaire reçu.

(also available in English)

Le 28 juillet 2003

Ce document est publié par la Division des nouvelles stratégies et des affaires réglementaires, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec la :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6605C
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

ISBN: 0-662-89556-8
Numéro de catalogue : H113-13/2003-2F

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2003

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Avant-propos

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) utilise les données de résidus pour appuyer l'instauration ou la réévaluation de la limite maximale des résidus (LMR) d'un pesticide lié à l'utilisation précise d'un aliment. Certains segments des mesures du niveau de résidus de pesticide dans une denrée, ne détectent parfois aucun résidu. Cette portion « non détectée » (ND) ne veut pas nécessairement dire qu'il y a absence de pesticide à tout niveau, mais simplement que toute quantité de pesticide présente se trouve sous le niveau pouvant être détecté ou quantifié de manière fiable à l'aide d'une méthode analytique particulière.

La grande question de cette politique scientifique sur les résidus ND est ainsi : ***La valeur qui devrait être attribuée aux résidus ND lors de la mesure du degré et du risque d'exposition à un pesticide par l'alimentation.*** Le but de l'ARLA est de rendre les évaluations d'exposition et de risque aussi précises et réalistes que possible, sans sous-estimer l'exposition ni le risque, afin que tous les humains, y compris les nourrissons et les enfants, soient pleinement protégés. Les points particuliers sur lesquels se penche ce document concernent les valeurs que l'Agence devrait attribuer aux résidus ND pour atteindre ce but. Il s'agit là d'un critère important utilisé pour déterminer le risque chronique et surtout aigu d'origine alimentaire.

En règle générale, l'ARLA recommande d'utiliser une valeur implicite équivalant à la moitié de la limite de détection (½ LD) ou à la moitié de la limite de quantification (½ LQ) pour les produits qui ont été traités mais pour lesquels aucun résidu décelable n'est mesuré.

Ce document décrit aussi la politique de l'ARLA concernant l'« analyse de sensibilité » pour déterminer l'incidence des différentes hypothèses sur l'évaluation du risque par l'ARLA d'un pesticide sous examen (p. ex., supposer que les résidus ND = LD totale ou LQ totale, ou que les résidus ND = zéro). Si l'analyse de sensibilité démontre que les hypothèses implicites n'ont pas d'effet sur la décision finale de l'ARLA concernant le risque, il est alors peu pertinent de tenter de préciser davantage ces affectations implicites. Si l'ARLA trouve que les affectations implicites ont un effet significatif sur l'estimation du risque ou la décision concernant le risque, ou si elle décide qu'il faut préciser cette estimation, alors elle utilisera une deuxième série de méthodes statistiques, d'une précision accrue, pour déterminer les valeurs ou la distribution des valeurs attribuées aux résidus ND.

Ces méthodes statistiques permettent d'estimer le degré d'exposition et de risque alimentaire plus précisément qu'en présumant que l'exposition aux résidus ND a lieu à une valeur de ½ LD ou quelqu'autre valeur finie. Elles permettent aux estimateurs de risque d'imputer (attribuer) une série de valeurs représentant des concentrations sous la limite de détection établie. On utilisera habituellement ces méthodes lorsque les résidus ND constituent une fraction importante (mais moins de la moitié) de la série de données et que le reste des données présente une distribution normale ou logarithmo-normale. On peut aussi étudier certaines exceptions, une à la fois.

Le présent document de politique vise à orienter et informer les employés et les décideurs de l'ARLA, ainsi que le grand public. En tant que document d'orientation, la politique décrit la démarche qu'utilisent les scientifiques de l'ARLA pour évaluer le risque alimentaire . Les parties intéressées demeurent libre de fournir des commentaires concernant l'application de la politique à des pesticides particuliers. L'ARLA tiendra soigneusement compte de tout commentaire reçu.

Table des matières

Introduction 1

Attribution de valeurs aux résidus de pesticides non détectés ou non quantifié 3
Définitions 3
Limite de détection (LD) 3
La limite de détection de la méthode (LDM) 3
Limite de quantification (LQ) 3
Limite inférieure de validation de la méthode (LIVM) 4
Précision des estimations de résidus anticipés en utilisant la valeur de ½ LD ou de ½ LQ pour les résidus non détectés 4
(1) Politique relative à l'attribution d'une valeur aux résidus ND quand la LD est adéquatement déterminée 7
(2) Politique relative à l'attribution d'une valeur aux résidus ND lorsque seule la LQ est adéquatement déterminée 7
(3) Politique relative à l'attribution d'une valeur aux résidus ND lorsque ni la LD ni la LQ n'ont pu être déterminées adéquatement 8
(4) Politique relative aux cas où l'on trouve des résidus décelables mais non quantifiables 8
Analyse de sensibilité 9
Utilisation du pourcentage de culture traitée 9
Considérations relatives aux pesticides contenant des substances à analyser d'intérêt particulier 10
Résidus essentiellement nuls : attribuer la valeur de zéro (ou presque zéro) aux concentrations de résidus 11

Une méthode statistique qui tient compte des résidus de pesticides non détectés 12
La méthode de Cohen 14
Estimation de valeurs spécifiques situées sous la limite de détection 17

Liste des abréviations 21

Annexe I 23
Exemple 25
Étape 1 26
Étape 2 29

Références 33

Introduction

Les fabricants de pesticides (c.-à-d. les titulaires ou demandeurs d'homologation) qui demandent à l'ARLA d'établir une limite maximale de résidus (LMR) doivent soumettre des données sur le niveau de résidus de pesticide présents dans ou sur un produit alimentaire. L'ARLA obtient aussi des données sur les niveaux de résidus de pesticide dans les produits alimentaires d'un certain nombre d'autres sources. Il arrive souvent que les instruments de laboratoire ne peuvent pas détecter de résidu sous la limite de détection (LD).

Cependant, même si les instruments de laboratoire ne peuvent détecter de résidu, il peut y en avoir à un certain niveau sous la LD et constituer encore un risque pour la santé humaine. Le présent document décrit la politique de l'ARLA sur l'attribution de valeurs permettant d'évaluer le niveau d'exposition par l'alimentation aux résidus non détectés ou non quantifiés de pesticide et le risque associé. En général, et comme le décrit plus amplement ce document, l'ARLA recommande d'utiliser un seuil de la moitié de la limite de détection analytique (½ LD), de la moitié de la limite de quantification (½ LQ), de la limite inférieure (totale) de validation de la méthode (LIVM) ou encore au zéro réel pour ces résidus non détectés.

Une des questions découlant de l'utilisation des hypothèses implicites susmentionnées (½ LD, ½ LQ, etc.) est de savoir si cette méthode d'évaluation des risques de l'Agence qui attribue des valeurs finies aux résidus ND peut surestimer ou sous-estimer le risque, selon la distribution actuelle des données sous la LD. En particulier, il s'agit de déterminer si les hypothèses implicites de l'ARLA relativement aux valeurs à attribuer aux résidus non détectés ou non quantifiables constituent une facteur significatif dans le contrôle de la décision comme telle en ce qui touche le risque.

Si l'on se soucie de l'effet que peut avoir sur l'estimation du risque ou la décision du risque la procédure implicite de l'ARLA d'attribuer des valeurs équivalentes à la moitié de la limite de détection ou de quantification, aux denrées traitées contenant des résidus non détectés, ce document décrit aussi la politique de l'ARLA face à l'« analyse de sensibilité » permettant de déterminer l'incidence des différentes hypothèses (c.-à-d., en présumant que les résidus ND = LQ ou que les résidus ND = zéro) sur l'évaluation du risque, faite par l'Agence, d'un pesticide sous examen. Si l'on démontre, par l'analyse de sensibilité, que les hypothèses implicites n'affectent pas l'estimation du risque ou la décision finale, l'ARLA conclura que l'estimation du risque est assez « solide » pour ne pas nécessiter l'approfondissement de l'estimation de l'exposition et du risque.

Dans les cas où les affectations implicites sont cruciales ou déterminantes pour établir l'action que prendra l'ARLA relativement à la gestion du risque, ou si l'on désire simplement obtenir une estimation approfondie du risque et de l'exposition qui soit moins dépendante des hypothèses implicites, on peut utiliser une des diverses méthodes statistiques plus précises pour estimer les valeurs ou la distribution des valeurs associées aux résidus ND. De telles méthodes statistiques permettent d'obtenir une estimation plus précise de l'exposition et du risque que posent les pesticides dans les aliments qu'en présumant que l'exposition aux résidus ND a lieu à ½ LD ou à quelqu'autre concentration finie. Le document de l'EPA *Guidance for Data Quality Assessment:*

Practical Methods for Data Analysis, publié en juillet 1996 (EPA/600/R-96-084) décrit ces méthodes en détail. On utilisera généralement ces méthodes uniquement lorsque les valeurs ND représentent moins de la moitié de la série de données et que le reste des données présente une distribution normale ou logarithmo-normale. On peut toutefois étudier des cas exceptionnels, un à la fois. On s'attend à ce que bon nombre des valeurs ND obtenues avec cette méthode se situent sous la valeur de ½ LD ou ½ LQ mais au dessus du zéro.

La politique d'attribution de valeurs aux résidus non décelables vise à éviter de sous-estimer l'exposition dans le cas de groupes fortement exposés aux pesticides ou potentiellement sensibles comme les nourrissons et les enfants, tout en tentant d'obtenir une approximation aussi précise que possible des concentrations actuelles de résidus non décelables. Les données biologiques et les mesures empiriques de résidus viennent soutenir la conviction de l'ARLA que ces politiques scientifiques correspondent à ces buts.

Ce document de principes se divise en plusieurs sections, dont la première est la présente introduction. La deuxième, intitulée « Attribution de valeurs aux résidus de pesticides non détectés ou non quantifiés », établit la logique de l'attribution de la valeur ½ LD ou ½ LQ aux produits traités avec un pesticide mais qui ne présentent aucun résidu révélé à l'analyse, pour un échantillon du produit ou pour chacun d'entre eux. La troisième section, « Une méthode statistique qui tient compte des résidus de pesticide non détectés », présente une méthode statistique d'estimation des résidus non détectés de pesticide plus précise qu'une simple attribution de valeurs implicites de ½ LD ou ½ LQ à ces résidus ND. La section 4 comporte une liste de références. L'annexe montre un échantillon de calcul par une des nombreuses méthodes disponibles pour déterminer la LD ou la LQ.

Cette politique scientifique s'applique, pour l'instant seulement, à l'exposition aux résidus de pesticides dans les denrées et, plus précisément, seulement à l'approfondissement de l'évaluation de l'exposition aux pesticides par le calcul des résidus anticipés (RA), un outil qui permet d'accroître la précision de l'évaluation du risque. Cette politique ne doit pas être utilisée pour déterminer le niveau actuel de résidus qui sera établi comme limite maximale de résidus (LMR) pour un pesticide dans une denrée en particulier; elle ne concerne pas ce niveau.

Le présent document de politique vise à orienter et informer les employés et les décideurs de l'ARLA, ainsi que le grand public. En tant que document d'orientation, la politique décrit le processus qu'utilisent les scientifiques de l'ARLA pour évaluer le risque alimentaire . Les parties intéressées demeurent libre de fournir des commentaires concernant l'application de la politique à des pesticides particuliers. L'ARLA tiendra soigneusement compte de tout commentaire reçu.

Attribution de valeurs aux résidus de pesticides non détectés ou non quantifié

Définitions

Dans l'examen de la question relative au choix des valeurs à attribuer aux résidus non détectés ou non quantifiés, il est important d'employer les mêmes définitions des divers termes utilisés pour décrire ces concepts. Au fil des ans, une foule de pratiques ont vu le jour par suite des différences de définition des termes LD et LQ, d'un manque de distinction entre les deux termes, de la préférence d'un ou de l'autre, de la prolifération de termes synonymes comme « limite de détermination » ou « limite de sensibilité », et à cause du fait que, dans certains cas, le choix de l'un est plus approprié que l'autre. Souvent, on déclare qu'un échantillon contient des résidus non décelables mais, en s'y attardant davantage, on se rend compte que le terme pertinent aurait dû être « non quantifiable », ou vice-versa. Dans un certain nombre de cas, l'ARLA a remarqué que dans les soumissions relatives aux résidus chimiques, ces termes sont mal utilisés, employés de façon interchangeable ou sans les documents à l'appui ou l'information concernant leur dérivation. Dans sa politique, l'ARLA définira donc ces termes comme suit :

Limite de détection (LD)

La LD est la plus faible concentration déterminée comme étant statistiquement différente d'un témoin. On recommande que cette concentration soit de trois écarts types au-dessus de la différence moyenne mesurée entre les signaux de l'échantillon et du témoin, ce qui correspond à un niveau de confiance de 99 %. En pratique, la détection d'une substance par un instrument est souvent basée sur l'importance de l'excès du signal de cette substance par rapport au bruit de crête à crête (Keith et al. 1983). On qualifie de « non décelables » les échantillons qui ne présentent pas de résidus à la LD ou au-dessus.

La limite de détection de la méthode (LDM)

Il s'agit de la plus faible concentration détectée de manière fiable, soit dans un échantillon, soit dans un témoin. La limite de détection de l'instrument (LDI) représente le plus petit signal au-dessus du bruit de fond que l'instrument peut détecter de manière fiable. La LDM et la LDI sont des notions liées à la LD.

Limite de quantification (LQ)

On définit la LQ comme le niveau au-dessus duquel on peut obtenir des résultats quantitatifs. On recommande que la différence entre l'échantillon et le témoin soit de 10 écarts types (au-dessus du témoin), ce qui correspond à un niveau de confiance de 99 % (Keith et al. 1983) et à une incertitude de ± 30 % pour la valeur mesurée à la LQ. On emploie habituellement la LQ pour définir la limite inférieure de l'étendue utile de la technique de mesure choisie. On qualifie souvent de « non quantifiables » les échantillons qui ne présentent pas de résidus à la LQ ou au-dessus de celle-ci.

Limite inférieure de validation de la méthode (LIVM)

Dans certains cas, le laboratoire ne détermine pas de façon rigoureuse la LD et la LQ d'une substance en fonction de la méthode et de l'instrument utilisé, mais il sert plutôt d'une « limite inférieure de validation de la méthode » (LIVM), qui peut s'avérer plus élevée que la véritable LQ, selon la capacité de la méthode en question. La LIVM est simplement la plus faible concentration à laquelle on a validé la méthode. Puisque dans ces cas, on ne fait pas la démonstration de la méthode de premier choix (la LD) ni de second choix (la LQ), l'ARLA demande normalement au commanditaire de l'étude d'estimer une LQ à partir de la LIVM, des chromatogrammes et des autres données disponibles.

En règle générale, l'ARLA dissuade les laboratoires de déterminer et d'utiliser la LIVM si cela a pour conséquence de ne pas déterminer une LD ou une LQ valable. À ce jour, l'ARLA n'a pas diffusé d'orientation officielle, n'a pas suggéré ou recommandé de procédures ou rendu disponible une liste des méthodes acceptables pour estimer les valeurs de LD et de LQ lors d'analyses de résidus de pesticide. Il lui semble inapproprié de prescrire une procédure ou un protocole particulier comme exigence universelle pour les soumissions d'homologation de pesticide en partie à cause des nombreuses définitions opérationnelles de la LD et de la LQ et des procédures valides pour les estimer.

Néanmoins, à titre d'exemple et dans l'intention d'informer les titulaires et demandeurs d'homologation et les autres intervenants soumettant des données, ce document de principes présente, en annexe, une des méthodes admises de détermination de la LD et de la LQ.

L'ARLA prendra en considération et évaluera toute procédure statistique raisonnable généralement reconnue. Elle recommande aux titulaires et demandeurs d'homologation et aux autres intervenants soumettant des données de joindre un dossier complet sur les procédures et les protocoles employés pour estimer la LD ou la LQ, à des fins d'examen par l'ARLA.

Précision des estimations de résidus anticipés en utilisant la valeur de ½ LD ou de ½ LQ pour les résidus non détectés

À priori, on évalue les risques alimentaires des pesticides en se basant sur des hypothèses conservatrices comme les résidus au niveau de la LMR dans les cultures, les diètes maximales théoriques du bétail, les valeurs de résidus les plus élevées lors d'essai sur les cultures en champ et la totalité de la culture traitée. Avec de telles hypothèses, les évaluations des cas les plus défavorables peuvent donner des risques alimentaires aigus ou chroniques *apparemment* inacceptables.

Dans un tel cas, il est souvent justifié d'approfondir l'évaluation du risque alimentaire pour obtenir des estimations plus réalistes. Pour ce faire, les calculs peuvent inclure des données du pourcentage traité de la culture; des diètes de bétail réalistes; des moyennes des données d'essai sur les cultures en champ; des données de surveillance recueillies statistiquement par l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) d'Agriculture et Agroalimentaire Canada (AAC), la Direction générale de la protection de la santé de Santé Canada, le département américain de

l'Agriculture (USDA) ou la Food and Drug Administration (FDA des É.-U.); des facteurs de réduction des résidus pour tenir compte de la cuisson ou de la transformation des produits alimentaires.

Dans certains cas, on peut se servir d'analyses probabilistes d'échantillons composés ou même d'échantillons de portion unique. Le recours à ces résidus anticipés (RA) permet d'obtenir des estimations d'exposition approfondies qui se rapprochent davantage de ce que les humains vont réellement consommer dans leur régime alimentaire.

La précision des données se fait en fonction des considérations suivantes : la sorte de données disponibles; la confiance relative de l'Agence en ces données; les résidus ayant une importance toxicologique; la sorte de résidus détectés par les méthodes analytiques choisies; le profil métabolique dans le temps. Il n'est pas rare de voir des données de RA qui contiennent au moins quelques mesures pour lesquelles l'analyste chimique indique que les concentrations de résidus se situent « sous les limites de détection ou de quantification ». Le fait qu'aucun résidu ne soit détecté ne veut pas nécessairement dire qu'il n'y en a pas.

Les résidus peuvent être présents à des niveaux trop bas pour être détectés. Si l'ARLA a l'information démontrant que l'échantillon de culture *a été traité* avec le pesticide en question, mais que l'analyse n'a *pas* détecté de résidus, il existe un certain nombre d'options pour tenir compte de ces valeurs ND et les intégrer à l'évaluation du risque alimentaire.

Les deux options extrêmes sont les suivantes :

1) présumer que si l'on a pas détecté de résidu, c'est qu'il n'y en a pas (c.-à-d. concentration de résidus = zéro);

2) présumer que si l'on a pas détecté de résidu (à une certaine limite de détection), ils sont présents *juste sous* cette limite de détection.

La première option mène à l'estimation d'exposition la moins prudente (c.-à-d. celle qui est la plus probable de sous-estimer la moyenne réelle du niveau de résidu dans les échantillons ND), puisque l'Agence présumerait que les concentrations de résidus non détectés sont réellement nulles. La deuxième option mène à l'estimation la plus prudente (c.-à-d. la moins susceptible de sous-estimer la moyenne réelle du niveau de résidu dans ces échantillons) puisque l'Agence présumerait que les résidus ND sont présents *juste sous* la limite analytique de détection.

L'ARLA croit qu'aucune de ces deux options ne représente raisonnablement la réalité, surtout si les séries de données contiennent un grand nombre de valeurs ND. Les données biologiques et les mesures empiriques de résidus indiquent plutôt que les séries de données de résidus (y compris les résidus ND) ont souvent une distribution logarithmo-normale. Théoriquement, on peut s'attendre à ce que les concentrations de pesticides dans les cultures vivrières suivent un processus aléatoire selon le produit et la théorie des dilutions aléatoires successives (DAS) prédirait alors une distribution logarithmo-normale des concentrations de pesticides (Ott. 1995). En outre, il existe des évidences empiriques de distribution logarithmo-normale des pesticides

dans les produits alimentaires : une récente étude du ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Royaume-Uni (MAFF) au cours de laquelle on a analysé des milliers d'échantillons d'une portion pour y détecter une foule de pesticides, révèle dans la plupart des cas une distribution logarithmo-normale (MAFF 1997).

Compte tenu de l'information susmentionnée, pour les échantillons où l'on ne détecte pas de résidus, si on sait ou on a raison de croire qu'ils ont été traités avec un pesticide, l'ARLA recommande (comme première étape dans la détermination de l'exposition) de suivre la méthode de « substitution » ou la LIVM, comme il convient, selon le protocole suivant :

- L'ARLA recommande généralement d'utiliser la valeur de zéro pour la proportion de la série de données correspondant au pourcentage des denrées que l'on sait ne pas avoir été traitées avec un pesticide (voir section 2.4).

- Pour le reste des données concernant les denrées traitées avec des pesticides, l'ARLA recommande d'employer, de préférence, une des hypothèses suivantes :

  1) s'il existe une limite de détection (LD) valide, attribuer aux résidus ND la valeur de ½ LD lors des évaluations de l'exposition et du risque par l'alimentation;

  2) si la LD n'est pas disponible, mais qu'une limite de quantification (LQ) valide existe, attribuer aux résidus ND la valeur de ½ LQ;

  3) si ni la LD ni la LQ ne sont disponibles, utiliser la limite inférieure de validation de la méthode (LIVM) pour les résidus ND;

  4) si la LD et la LQ sont toutes deux déterminées et si des résidus non quantifiables sont détectés entre la LQ et la LD, choisir la valeur de ½ LQ pour ces mesures.

En règle générale, l'ARLA est d'avis que la méthode de « remplacement » ou de « substitution » (remplacer les résidus ND par la valeur de ½ LD ou de ½ LQ) donne des estimations raisonnables du risque et de l'exposition, si la proportion de résidus ND est faible (p. ex. de 10 à 15 %). L'emploi des valeurs ½ LQ ou ½ LQ pour les résidus non décelables est une méthode d'évaluation des risques largement utilisée dans le milieu et préconisée par l'EPA des É.-U. (US EPA 1998a) lorsque que les conditions sont pertinentes. Dans ces cas, l'ARLA encourage les titulaires et demandeurs d'homologation à utiliser la méthode de substitution et elle ne fera d'analyse de sensibilité que pour des cas particuliers.

Lorsque les résidus ND représentent plus de 10 à 15 % des valeurs (mais moins de 50 %), on devrait employer cette méthode de substitution mais également évaluer l'effet de ces valeurs substituées en procédant à une analyse de sensibilité et en vérifiant que cela n'affecte pas significativement les estimations de risque et d'exposition. Une telle analyse doit faire partie de la caractérisation du risque.

Si l'on détermine que l'effet de la substitution est significatif, il peut être pertinent d'opter pour des méthodes statistiques conçues pour des données censurées (explication dans le présent document à la section Une méthode statistique qui tient compte des résidus de pesticides non détectés). Lorsque les séries de données contiennent plus de 50 % de résidus ND, on devrait étudier chaque cas un à un; il ne faut pas utiliser de règle empirique générale.

Voici de plus amples détails concernant cette procédure :

(1) Politique relative à l'attribution d'une valeur aux résidus ND quand la LD est adéquatement déterminée

Dans le cadre d'évaluations approfondies de l'exposition, la confiance de l'ARLA en la valeur numérique choisie pour représenter les résidus ND dépend des documents présentés à l'appui des diverses méthodes de limites de détection considérées. Pour que l'ARLA ait une grande confiance, il faut justifier la LD obtenue au moyen de chromatogrammes, de calculs et de données statistiques, tel que mentionné précédemment. Bien qu'il y ait une foule de techniques acceptables pour estimer la LD ou la LQ, ce document de politique présente à l'Annexe A un exemple d'une méthode acceptable. Ces renseignements sont uniquement fournis à titre indicatif. Les intervenants qui soumettent des données sont libres de choisir toute méthode raisonnable et éprouvée scientifiquement. Toutefois, dans tous les cas et conformément aux *Lignes directrices sur les résidus chimiques* (DIR98-02) de l'ARLA, tel que souligné dans la section Une méthode statistique qui tient compte des résidus de pesticides non détectés, il faut expliquer en détail les procédés du laboratoire pour déterminer la LD et la LQ ou soumettre à l'Agence des copies de toute publication pertinente décrivant la méthode analytique en question.

L'ARLA recommande d'utiliser la valeur numérique de **½ LD** pour représenter les résidus ND dans les calculs d'évaluation de risque aigu ou chronique. Dans les cas particuliers où le risque aigu alimentaire se situe à la limite de l'acceptable et que la valeur de ½ LD est utilisée pour un nombre important d'échantillons, on devrait mentionner cette hypothèse dans la caractérisation du risque et envisager une analyse de sensibilité (voir la section sur l'analyse de sensibilité de ce document).

(2) Politique relative à l'attribution d'une valeur aux résidus ND lorsque seule la LQ est adéquatement déterminée

Si l'on n'a pas pu déterminer une LD adéquate, les scientifiques de l'ARLA vérifieront si la LQ a été démontrée de façon expérimentale et statistique et si un échantillon donné contenant des résidus ND peut être adéquatement représenté par la valeur ½ LQ, tel que démontré par des chromatogrammes et d'autres données.

L'ARLA recommande dans ces cas d'utiliser la valeur numérique de **½ LQ** pour représenter les résidus ND dans les calculs d'évaluation du risque.

(3) Politique relative à l'attribution d'une valeur aux résidus ND lorsque ni la LD ni la LQ n'ont pu être déterminées adéquatement

À défaut de déterminer adéquatement ni la LD ni la LQ, on devra généralement utiliser la LIVM totale (la plus faible concentration à laquelle est validée la méthode) pour évaluer le risque.

Le fondement de cette politique est que l'Agence a une confiance moindre dans les échantillons de données s'ils ne permettent pas de déterminer statistiquement la LD ou la LQ ou d'en obtenir une estimation raisonnable. En général, si l'on choisit la LIVM au lieu de la LQ, c'est probablement à cause d'un nombre insuffisant d'analyses, ne permettant pas de calculer la valeur de ½ LQ avec assez de rigueur et de précision statistique pour qu'on l'utilise avec fiabilité dans l'évaluation du risque. Par conséquent, afin de ne pas sous-estimer l'exposition réelle aux pesticides dans les aliments en utilisant de telles données, l'ARLA attribuera la valeur de la LIVM totale pour chacun des résidus ND d'un échantillon donné. L'ARLA dissuade fortement les titulaires et demandeurs d'homologation d'opter pour la LIVM si c'est pour remplacer une LD ou une LQ pouvant être adéquatement déterminée.

Cependant, l'ARLA croit que, dans de nombreux cas, on peut utiliser une LIVM rigoureusement déterminée pour estimer la LD ou la LQ (p. ex, lorsque l'on obtient de nombreuses déterminations s'approchant de la LQ et lorsqu'on peut utiliser des méthodes statistiques appropriées).

Dans de tels cas, l'ARLA recommande d'utiliser dans l'évaluation du risque la valeur implicite de ½ LD ou de ½ LQ, suivant le cas.

(4) Politique relative aux cas où l'on trouve des résidus décelables mais non quantifiables

Si un échantillon contient des résidus décelables mais non quantifiables, c.-à-d. des résidus dont les valeurs se situent entre la LD et la LQ, l'ARLA recommande, lors des évaluations approfondies d'exposition, d'utiliser la valeur de ½ **LQ** pour déterminer le risque aigu et chronique.

Cette politique d'attribution de valeurs concorde avec celle du Programme de données de pesticides (PDP) de l'USDA : on utilise la valeur ½ LQ pour tout résidu détecté à une valeur >LD mais <LQ. Si l'on a des données indiquant des valeurs de résidus juste au-dessus de la LD ou juste au-dessous de la LQ, on doit prendre une décision particulière à chaque cas relativement à la valeur à attribuer à ces résidus ND. Si l'on opte pour une valeur différente de ½ LQ, il faut clairement le justifier dans la caractérisation du risque. Si l'estimation faite par l'analyste des résidus se situant entre la LD et la LQ est disponible et appuyée par des données brutes (chromatogrammes, etc.), l'ARLA peut s'en servir pour préciser l'estimation d'exposition. Si une portion significative des valeurs de résidus a été dérivée en utilisant l'estimation faite par l'analyste des valeurs entre la LD et la LQ, on devrait aussi le mentionner dans la caractérisation du risque.

Analyse de sensibilité

En règle générale, l'attribution de valeurs aux résidus ND tel que décrit précédemment ne devrait pas affecter de façon significative l'estimation du risque établie par l'ARLA. Toutefois, dans certaines circonstances, l'ARLA va effectuer une analyse de sensibilité si elle croit que l'attribution de la valeur de ½ LD, ½ LQ, ou de la LIVM aux résidus ND affecte de façon significative le résultat de l'évaluation du risque et la décision à cet égard. Autrement dit, si l'évaluation de l'ARLA donne un risque *inacceptable* lorsqu'on substitue les valeurs de ND par ½ LD, l'Agence tentera de démontrer que le choix de ½ LD n'a pas, à lui seul, affecté de façon significative l'évaluation du risque, en estimant à nouveau le risque en substituant cette fois-ci aux résidus ND la valeur de zéro au lieu de ½ LD ou ½ LQ.

Par ailleurs, si l'évaluation du risque donne un résultat *acceptable* lorsqu'on utilise les valeurs de remplacement de ½ LD, l'Agence estimera à nouveau le risque, selon le cas, avec la valeur totale de la LD (au lieu de ½ LD) ou de la LQ (au lieu de ½ LQ). Cette dernière substitution ne devrait jamais changer l'estimation d'exposition (et du risque) par un facteur de plus de 2 (et alors seulement si on suppose que toutes les cultures sont traitées et que toutes les valeurs sont non détectées). Si l'évaluation du risque de l'Agence change de façon substantielle suite à l'affectation de ces valeurs alternatives, l'analyse de sensibilité démontrera que cette évaluation est sensible aux concentrations hypothétiques de résidus ND. L'ARLA pourra alors exiger la présentation de données additionnelles ou l'élaboration d'une méthode analytique améliorée. À ce jour, les analyses de sensibilité effectuées n'ont pas révélé de changement significatif dans les centiles supérieurs des expositions aiguës estimées.

Utilisation du pourcentage de culture traitée

Nonobstant les points susmentionnés, l'ARLA estime pertinent d'utiliser le « zéro réel » pour les résidus ND qui représentent les cultures non traitées et elle soutient également le choix du « zéro réel » pour ces échantillons que l'on a raison de croire ou que l'on sait non traités avec le pesticide en question. Selon le cas, l'Agence effectue généralement les évaluations d'exposition en incorporant les échantillons non traités comme des « zéros réels ».

L'Agence déterminera quels échantillons ND devraient être représentés par un zéro dans un ratio directement proportionnel au pourcentage non traité de la culture. Lors du calcul de la valeur *moyenne* des résidus lorsqu'il existe toute une gamme de LD, on y incorporera une moyenne pondérée des LD des biens traités où l'on n'a pas détecté de résidus. (Un document de politique de l'EPA des É.-U. (23 mars 2000) rapporte que l'étendue de la variation des LD d'un laboratoire à un autre peut atteindre jusqu'à 35 fois pour une seule combinaison culture-produit chimique dans une série de données de surveillance des résidus.) Un tel calcul n'incorporera donc pas la moitié de la moyenne *totale* des LD de tous les laboratoires. Par exemple, si 70 % de la culture n'est pas traitée mais que l'on rapporte que 80 % des échantillons de surveillance d'une série de données se situe sous la LD, alors on attribuera une valeur de zéro à 70 % des échantillons, une valeur de ½ LD à 10 % des échantillons et les valeurs rapportées de résidus pour le dernier 20 % des échantillons. Si l'on signale plus d'une LD pour les échantillons de la série de données, on utilisera la moitié de la moyenne *pondérée* des LD.

Voici un exemple de ce calcul :

Supposons que 30 % des pommes sont traitées avec un pesticide (et donc que 70 % ne sont pas traitées) mais qu'une enquête PDP faite sur 5 livres (2,3 kg) d'échantillons composés montre que 80 % des 300 échantillons recueillis (c.-à-d. un total de 240 échantillons) ont des résidus ND (non détectés ou dont la valeur est sous la limite de détection). Les trois-quarts de valeurs ND du PDP ont une LD de 0,05 ppm et un quart des valeurs ND ont une LD de 0,10 ppm. Nous voulons calculer la moyenne de résidus sur ces pommes pour l'utiliser dans l'évaluation d'exposition chronique à un résidu de pesticide dans les aliments. Sachant cela, nous conclurions que 70 % des 300 échantillons composés de pommes ne contient aucun résidu (ou zéro) puisque ce pourcentage n'a pas été traité avec le pesticide. Cela veut dire que 210 échantillons composés sur 300 sont des zéro réels (70 %). Par conséquent, 210 des 240 valeurs ND (ou 87,5 % des résidus ND) représentent les zéros réels et les 30 autres valeurs ND (ou 12,5 % des 240 valeurs ND) représentent les pommes traitées dont les concentrations de résidus sont moins de la moitié de la limite de détection. Pour calculer les résidus dans ces échantillons traités, nous devrons attribuer la valeur d'une demie de 0,05 ppm LD aux trois-quarts de ces valeurs ND (soit à.22,5 des 240 échantillons ND) et une demie de 0,10 ppm LD au dernier quart de ces valeurs ND (soit à 7,5 des 240 échantillons ND). On calculera la valeur moyenne de résidus devant être utilisée pour l'évaluation d'exposition chronique de cette façon :

$$\frac{(210 \times 0 \text{ ppm}) + (22{,}5 \times 0{,}025 \text{ ppm}) + (7{,}5 \times 0{,}05 \text{ ppm}) + \sum (\text{toutes les valeurs} > \text{LD})}{300}$$

Si on devait plutôt utiliser les données de résidus pour créer le fichier électronique de résidus servant à l'évaluation probabiliste d'exposition aiguë, le fichier contiendrait 210 zéros réels et 30 valeurs de 0,0313 ppm (c.-à-d. la valeur ½ LD pondérée), et les 60 autres valeurs seraient représentées par leurs mesures >LD (à ½ LQ ou à >LQ, selon le cas).

De la même façon, pour les cas où il est nécessaire de créer un fichier électronique de résidus en vue d'une évaluation de l'exposition aiguë (et les valeurs moyennes de résidus ne sont pas appropriées), on devra créer le fichier de façon à attribuer aux échantillons traités ND la valeur équivalant à la moyenne pondérée des LD dans lesquelles aucun résidu n'a été détecté. L'exemple susmentionné illustre comment un tel fichier serait créé.

Considérations relatives aux pesticides contenant des substances à analyser d'intérêt particulier

Il est fréquent de ne pas déterminer la LD ou la LQ pour tous les résidus ayant une importance toxicologique. En fait, dans certains cas, on peut être incapable de déterminer les résidus à l"aide de la méthode choisie. C'est surtout le cas pour les méthodes de surveillance de résidus multiples. La Food and Drug Administration (FDA) des É.-U., par exemple, fait souvent seulement état des résidus du composé d'origine. L'ACIA (AAC) et le Programme de données des pesticides (PDP) de l'USDA essaient souvent d'analyser tous les résidus d'importance toxicologique mais ils ne tentent pas de trouver certains métabolites qui sont difficiles à analyser ou pour lesquels les normes analytiques sont inexistantes ou coûteuses. Par conséquent, il s'avère

difficile de faire la somme des résidus de multiples substances à analyser puisqu'il n'y a pas de limite numérique à attribuer aux niveaux non décelables d'un ou de plus d'un résidu d'intérêt.

De telles lacunes peuvent limiter la valeur des sources de données de surveillance pour approfondir les estimations d'exposition aux pesticides dans les aliments, à moins que l'on puisse utiliser des études de métabolisme et d'autres données pour établir un ratio entre la concentration d'une ou de plus d'une substance à analyser et la concentration des résidus d'importance toxicologique que la méthode n'a pas pu déterminer. On décidera de la façon d'utiliser les données de résidus selon chaque cas.

Résidus essentiellement nuls : attribuer la valeur de zéro (ou presque zéro) aux concentrations de résidus

Dans un certain nombre de cas, il peut être pertinent de supposer, dans le cadre d'une évaluation du risque, que les valeurs de résidus ND s'approchent de si près du zéro que c'est cette valeur (au lieu de la ½ LD ou ½ LQ) que l'on devrait leur attribuer. Cette décision est justifiée dans une des procédures normales d'exploitation (PNE) de l'EPA des É.-U. (US EPA 1999) et des exemples des situations où cette décision peut être appropriée y sont présentés. La citation (traduction) qui suit provient de cette PNE :

> « (...) Dans certains cas, il peut être pertinent de décider que les valeurs ND des données de surveillance sont ' essentiellement nulles ', surtout si une proportion importante des valeurs de résidus mesurées est sous la limite de détection analytique (on devrait normalement leur attribuer la valeur de ½ LD). Dans de tels cas, il peut être approprié d'attribuer une valeur de zéro ppm (ou presque zéro) aux résidus ND (au lieu de ½ LD), dans l'évaluation du risque. Cette décision doit être prise individuellement pour chaque cas, et l'examinateur doit présenter une foule de renseignements pour appuyer l'attribution de cette valeur aux résidus ND, notamment la nature de la distribution des valeurs au-dessus de la limite de détection, le pourcentage de la culture ayant été traité et l'information concernant la transformation subie par les denrées avant l'échantillonnage. »

Par exemple, des données provenant d'une étude radiomarquée du métabolisme ou un essai en champ mené à des taux exagérés peuvent indiquer la présence de résidus d'intérêt à des niveaux beaucoup plus faibles que ½ LD. Ou bien les calculs théoriques basés sur des considérations de bilan de masse, par exemple, peuvent démontrer que, pour un traitement fait sur les semences, les concentrations de résidus de pesticides dans la récolte sont probablement beaucoup plus faibles que ½ LD. On peut penser à d'autres facteurs, qui lorsque considérés conjointement, donneraient à croire que les concentrations de résidus seraient presque nulles. Par exemple, pour une denrée transformée et mélangée comme l'huile de maïs, après considération du pourcentage de maïs traité, de l'étendue des taux réels d'application, du délai d'attente avant récolte (DAAR) et des facteurs de transformation ou de cuisson, il peut s'avérer approprié dans certains cas de présumer que les valeurs mesurées de résidus ND provenant des études de surveillance sont nulles (ou presque nulles).

Prenons un cas où seulement 5 % de la culture de maïs est traitée : on obtient, lors d'essais pratiques, des concentrations de résidus sur la denrée agricole brute de l'ordre de 0,1 ppm. Il est démontré que la transformation du maïs en huile réduit les résidus de 15 fois. Il est alors raisonnable de présumer que la moyenne des résidus est de moins de 0,0003 ppm et que, par conséquent, toute valeur ND dans une étude de surveillance de l'huile de maïs se situe sous la moyenne calculée. Dans de nombreux cas, cela peut être une foule de facteurs qui, lorsque considérés conjointement, appuient la décision de l'estimateur de remplacer les mesures <LD par la valeur de zéro (ou presque zéro) dans son évaluation du risque.

Il peut aussi être pertinent d'attribuer la valeur de zéro aux résidus ND pour une ou plus d'une substance d'intérêt, pourvu que cela soit soutenu par des faits comme des études de métabolisme, des données recueillies à des DAAR plus courts, des données provenant de taux exagérés d'application, etc. Cette démarche peut s'avérer appropriée seulement pour certaines cultures ou certains patrons d'utilisation. C'est en étudiant, chaque cas individuellement, les données de métabolisme de la plante ou du bétail et les données indiquant des taux d'application exagérés et des DAAR courts, en examinant de près les chromatogrammes, en tenant compte des substances trouvées à l'aide des méthodes analytiques, et en considérant toute autre information, seule ou avec d'autres, que l'on peut établir la force probante de l'argument en faveur de (ou contre) l'utilisation du zéro réel pour représenter une (ou plus d'une) substance d'intérêt toxicologique potentiellement présente dans les échantillons indiquant des concentrations de résidus sous la LD ou la LQ.

Cette procédure peut s'avérer particulièrement importante pour les pesticides qui ont plusieurs résidus d'importance toxicologique. Grâce à cette information, le chimiste aura davantage confiance que seulement un sous-ensemble de résidus terminaux sera présent à un temps de récolte normal et il pourra utiliser la valeur de zéro pour les autres substances d'intérêt. Mentionnons qu'à l'échelon international, la séance commune sur les résidus de pesticides de l'Organisation des Nations-Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) utilise une démarche semblable dans le cas des pesticides ayant un résultat toxicologique chronique.

Une méthode statistique qui tient compte des résidus de pesticides non détectés

Dans certains cas, les résidus ND constituent une portion importante de la série de données de résidus (p. ex., plus de 15 %) ou l'analyse de sensibilité révèle que le choix de l'attribution de la valeur de ½ LD ou ½ LQ a une incidence démesurée sur la décision en rapport au risque, ou encore l'on veut tout simplement approfondir l'évaluation des niveaux de résidus de pesticides. Cette section décrit comment estimer les niveaux de résidus sous la LQ en utilisant des méthodes d'imputation statistique. De telles méthodes devraient donner une estimation plus précise des valeurs des résidus <LD et <LQ.

Quand la série de données contient des résidus ND, si les conditions pertinentes recommandées sont bonnes (voir plus loin), les méthodes d'imputation statistique servent à prédire la distribution de ces résidus non décelables sous la LD. L'imputation statistique dont il est

question ici est celle ayant trait aux données censurées de gauche. L'imputation (l'attribution) fait généralement référence aux procédures ayant trait à d'autres aspects de l'exposition aux résidus de pesticides dans les aliments. Par exemple, l'attribution de valeurs de résidus à des portions uniques à partir d'échantillons composés est une forme d'imputation (que l'on pourrait peut-être plus précisément appeler un exercice de déconvolution de données).

De la même façon, l'élaboration de fonctions de distribution empirique (FDE) est aussi une forme d'imputation, qui donne lieu à l'interpolation de données. Dans le contexte du présent document, le terme « imputation » fait référence à l'attribution de valeurs aux données censurées de gauche (ou la « décensure » des données). Lorsqu'on les emploie adéquatement, ces méthodes peuvent fournir une solide base scientifique pour estimer de façon plus précise l'exposition à un résidu de pesticide dans les aliments et le risque associé qu'en présumant que l'exposition a lieu à ½ LD ou quelqu'autre valeur finie.

Cette méthode est destinée uniquement aux personnes effectuant les évaluations probabilistes d'exposition par l'alimentation aux résidus de pesticides sur la santé humaine à des fins d'homologation, de renouvellement d'homologation ou d'évaluation de la LMR des pesticides.

En résumé, les méthodes décrites plus loin utilisent l'information fournie par la portion non censurée des données (c.-à-d. celle dont les valeurs >LD) et la distribution « présumée normale » (ou transformée en distribution normale) pour calculer une moyenne et un écart type qui tiennent compte des données situées sous la limite de détection dans la région « censurée » des données. Il faut vérifier l'hypothèse de la distribution normale (ou logarithmo-normale) avant d'utiliser ces méthodes.

La référence à une distribution « présumée normale » permet de souligner la convention statistique générale qui veut que l'on ne peut pas prouver qu'une distribution donnée appartient à une famille hypothétique de distributions (p. ex. normale, logarithmo-normale, Poisson, etc.), mais plutôt qu'on peut seulement fournir suffisamment d'éléments suggérant que la distribution hypothétique n'est pas différente de la distribution actuelle (ce qui est analogue au « rejet » ou « impossibilité de rejet » d'une hypothèse). S'il n'y a pas suffisamment de preuves pour démontrer qu'une distribution n'est pas normale, alors il est raisonnable d'en parler comme étant une distribution « présumée normale ».

La méthode de Cohen (1959, 1961) exige que la distribution soit normale (ou qu'elle puisse être transformée en distribution normale) et qu'il y ait une seule LD ou LQ pour toutes les analyses faites sur la même denrée. On obtient une concentration moyenne estimée (c.-à-d. une moyenne arithmétique) qui tient compte des valeurs sous la LD et qui peut être utilisée dans l'évaluation de l'exposition chronique ou aiguë pour les denrées pour lesquelles une telle valeur moyenne est pertinente (p. ex. des denrées mélangées). En mentionnant plusieurs méthodes précises, l'ARLA ne veut toutefois pas sous-entendre que les autres méthodes ne sont pas appropriées pour cette tâche.

Quelle que soit la méthode choisie, l'ARLA recommande qu'elle soit soutenue par une riche série de données au-dessus de la limite de détection et une procédure d'imputation des valeurs

statistiquement forte. Pour les méthodes présentées ci-après, on doit considérer les valeurs mesurées se situant au-dessus de la LD mais au-dessous de la LQ comme étant « semi-quantitatives ».

Contrairement à la méthode décrite à la section Attribution de valeurs aux résidus de pesticides non détectés ou non quantifiés de ce document, où la valeur ½ LQ est généralement utilisée comme valeur implicite pour toutes les valeurs situées entre la LD et la LQ, on devrait utiliser la valeur actuelle « semi-quantitative » mesurée lorsqu'on travaille avec des méthodes destinées aux données censurées.

La méthode de Cohen

La méthode de Cohen (1959, 1961) est une technique qui peut être utilisée pour déterminer de façon plus précise la moyenne des valeurs de résidus à partir de séries de données fortement « censurées », c.-à-d. des séries de données qui contiennent une grande proportion de données sous la limite de détection ou de quantification établie (p. ex. de 15 à 50 %). Cette méthode est décrite en détail dans le document de l'EPA *Guidance for Data Quality Assessment: Practical Methods for Data Analysis* (US EPA 1998a). Ce document est disponible à l'adresse : http://www.epa.gov/Region10/offices/oea/epaqag9.pdf.

La méthode est conçue pour être utilisée seulement pour les points de données faisant partie d'une population-mère dont la distribution est normale ou peut être normalisée par transformation. Cela veut donc dire que la population-mère doit avoir une distribution normale ou logarithmo-normale et qu'il faut en démontrer l'existence avant d'utiliser la méthode.

Il est fortement recommandé d'illustrer les données sur du papier à échelle de probabilité et d'effectuer des tests de normalité (p. ex., test de Shapiro-Wilk) pour vérifier la supposée distribution. Diverses procédures statistiques à cet égard (illustrées par des exemples) sont présentées dans le document de l'EPA des É.-U. *Guidance for Submission of Probabilistic Human Health Exposure Assessments to the Office of Pesticide Programs*, daté du 11 avril 1998 (US EPA 1998b), disponible à l'adresse URL http://www.EPA.gov/fedrgstr/EPA-PEST/1998/November/Day-05/o-p29665.htm.

Les autres critères recommandés pour l'utilisation de la méthode de Cohen sont qu'un maximum de 50 % de la série de données soit censuré (idéalement moins de 20 % censuré) et qu'il y ait un minimum de 10 points de données non censurés (idéalement 20 points de données ou plus). On peut aussi étudier certaines exceptions à ces critères recommandés, un cas à la fois. Cependant, en ce qui touche les exceptions, on doit se rappeler qu'en de nombreux cas, on a besoin d'une procédure approfondie d'estimation comme la méthode de Cohen précisément parce que l'attribution de la valeur de ½ LD aux résidus ND donne lieu à un risque excédant le niveau acceptable établi par l'ARLA, tandis que la substitution du 0 ppm pour les résidus ND donne lieu à un risque sous ce niveau.

Donc, en de nombreux cas, on utilise la méthode de Cohen justement parce que l'estimation du risque de l'ARLA ou la décision résultant de l'estimation dépend fortement des hypothèses

concernant les valeurs à attribuer aux résidus ND. Ainsi, l'ARLA a lieu de recommander des critères plus stricts pour l'emploi de la méthode de Cohen que ceux normalement utilisés lorsqu'on tente d'obtenir la « meilleure » estimation d'une valeur moyenne de résidus.

Il est important de souligner que lorsqu'on utilise les données de surveillance de l'ACIA ou celles du PDP de l'USDA ou toute autre donnée de surveillance pour calculer la moyenne des résidus en vue d'évaluer le risque, il faut d'abord retrancher de la série de données le pourcentage correspondant aux « zéros réels » (c.-à-d. ce qui n'a pas été traité) avant de déterminer si la procédure présentée dans ce document est appropriée.

Par exemple, si 80 % d'une culture n'est pas traité mais que 90 % des valeurs du PDP sont indiquées comme étant ND, on doit enlever la portion non traitée des données et on peut considérer que le reste des valeurs ND (c.-à-d. 10 % de l'échantillon d'origine) représente les produits traités qui contiennent des résidus à des niveaux sous la LD. Dans ce cas-ci, on aurait donc 50 % des données censurées (10 % des échantillons étant ND et 10 % des échantillons ayant des valeurs plus élevées que la LD). Comme la méthode de Cohen est conçue pour être employée avec une distribution normale, on utilisera les logarithmes des données si la distribution de ces données est logarithmo-normale et on recalculera la moyenne résultante et l'écart type des données non transformées (données d'origine) en utilisant les formules respectives suivantes :

$$M_a = \exp(M_L + 0.5s_L^2)$$

$$s_a^2 = M_a^2[\exp(s_L^2) - 1]$$

où M_a est la moyenne arithmétique des valeurs de résidus originales (non transformées), M_L est la moyenne des logarithmes des valeurs de résidus, s_L est l'écart type des valeurs de résidus originales (non transformées), et s_a est l'écart type des logarithmes des valeurs de résidus.

En général, le critère de distribution normale ou logarithmo-normale ne constitue pas un empêchement à l'application courante de cette technique. Théoriquement, on peut s'attendre à ce que les concentrations de pesticides dans les cultures vivrières suivent un processus aléatoire selon le produit et la théorie des dilutions aléatoires successives (DAS) prédit une distribution logarithmo-normale des concentrations de pesticides (Ott. 1995). En outre, il existe des évidences empiriques de distribution logarithmo-normale des pesticides dans les produits alimentaires : une récente étude du ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Royaume-Uni (MAFF) au cours de laquelle on a analysé des milliers d'échantillons de portion individuelle pour y détecter une foule de pesticides, indique que dans la plupart des cas la distribution est logarithmo-normale (MAFF 1997).

En résumé, la technique de Cohen pour les échantillons censurés de données ayant une distribution logarithmo-normale comprend les étapes suivantes (selon Perkins et al. 1990) :

1. Déterminer N = grandeur de l'échantillon total;
2. n = nombre de mesures quantifiées;
3. $H = (N - n)/N$;
4. Transformer les mesures non censurées en logarithmes;
5. Déterminer $\ln(LOD) = X_o$;
6. Déterminer $s_L^2/(X_L - X_o)^2 = \gamma$, où X_L et s_L^2 sont, respectivement, la moyenne et la variance; (population) des données décelables transformées en logarithmes;
7. Employer les tables appropriées (p. ex., celles dans les États-Unis, l'ARLA (1996) ou Perkins et al. (1990)), avec h et γ, trouver γ
8. $M_L = X_L - \gamma(X_L - X_o)$;
9. $s_L^2 = S_L^2 + \gamma(X_L - X_o)^2$;
10. $M_a = \exp(M_L + 0.5s_L^2)$;
    $s_a^2 = M_a^2 [\exp(s_L^2) - 1]$.

Cohen mentionne (expression 2.5.5) qu'il emploie *n* au dénominateur, au lieu de n - 1. On associe plus fréquemment l'usage de *n* au dénominateur à une formule de variance de population tandis que l'usage de n - 1 est associé à la formule de variance de l'échantillon.

Voici un exemple de l'emploi de la méthode de Cohen, tiré de Gilbert (1987), page 183.

Voici les concentrations d'un pesticide dans 10 échantillons d'une denrée agricole (en ppm) : <0,2; 0,45; 0,60; 0,76; 1,05; 1,12; 1,20; 1,37; 1,69; 2,06. On donne la LD à 0,2 ppm. Une évaluation statistique (non illustrée) démontre que ces valeurs sont conformes à une distribution logarithmo-normale. D'après ces données, on obtient les résultats suivants :

1. N = grandeur de l'échantillon total = 10
2. n = nombre de mesures quantifiées = 9
3. $h = (N - n)/N = (10 - 9)/10 = 0,1$
4. Les logarithmes naturels de ces concentrations sont respectivement : ND; -0,7985; -0,5108; -0,2744; 0,04879; 0,1133; 0,1823; 0,3148; 0,5247 et 0,7227
5. Dans (LD) = dans (0,20) = -1,6094
6. $X_L = 0,03588$; $s_L^2 = 0,21193$;
   $\gamma = 0,21193/(0,03588 + 1,6094)^2 = 0,07829$
7. $\gamma = 0,1164$
8. $M_L = 0,03588 - 0,1164(0,03588 + 1,6094) = -0,1556$
9. $s_L^2 = 0,21193 + 0,1164(0,03588 + 1,6094)^2 = 0,5270$
10. $M_a = \exp[-0,1556 + 0,5(0,5270)] = 1,114$
    $s_a^2 = (1,114)^2 [\exp(0,5270) - 1] = 0,8611$

Estimation de valeurs spécifiques situées sous la limite de détection

La méthode de Cohen est appropriée dans les cas où il suffit de calculer une valeur moyenne de résidus et où les critères relatifs à la distribution et autres sont respectés. En général, la valeur moyenne est pertinente lorsqu'il s'agit d'une évaluation du risque pour une analyse d'exposition chronique ou si l'on s'intéresse particulièrement à la valeur moyenne dans une analyse d'exposition aiguë. Dans certains cas, il peut être insuffisant de simplement obtenir la valeur moyenne (et l'écart type) d'une série de données en employant la méthode de Cohen. Par exemple, si l'on utilise des données provenant d'une étude sur le panier de provisions dans le cadre de laquelle on a analysé des échantillons d'une portion individuelle et obtenu de nombreuses valeurs ND, ou bien si l'on doit tenir compte de données provenant d'essai sur les cultures en champ contenant de nombreuses valeurs ND, alors on pourra opter pour la méthode d'analyse Monte-Carlo. Dans de tels cas, on utilisera la série complète de valeurs individuelles de résidus (ou leur estimation) et non seulement la moyenne ou encore les valeurs plus grandes que la LD.

Dans ces cas, on peut utiliser l'information fournie par la portion de données non censurées pour imputer des valeurs aux données qui se situent sous la limite de détection, dans la région « censurée » des données. Il est important de retrancher les valeurs ND correspondant au pourcentage non traité avant de procéder aux calculs statistiques (tel que discuté à la section traitant de la méthode de Cohen). Bien sûr, dans une analyse Monte Carlo, on peut simplement substituer aux valeurs ND la valeur de ½ LD ou ½ LQ, selon le cas. Comme pour la méthode de Cohen employée pour calculer une valeur moyenne de résidus, on doit *démontrer* que les données qui se situent au-dessus de la limite de détection suivent une distribution particulière présumée. On se servira de cette distribution présumée pour extrapoler les valeurs des résidus sous la limite de détection (ou dans la région censurée des données). On pourra alors utiliser directement les valeurs résultantes imputées dans une évaluation de Monte-Carlo.

On dispose d'une foule de façons d'imputer des valeurs aux données sous la limite de détection dans la région censurée des données (c.-à-d. imputer des valeurs aux données censurées de gauche) et il existe de nombreuses références à ce sujet (voir la section Références). L'ARLA ne préconise pas une façon particulière de procéder à l'imputation statistique mais souligne plutôt l'importance d'appuyer de façon adéquate la méthodologie choisie, quelle qu'elle soit. En général, on ne devrait employer ces méthodes que lorsqu'il a été démontré que l'estimation pertinente du risque (p. ex., risque d'exposition chronique fondé sur la moyenne des valeurs de résidus ou risque d'exposition aiguë fondé sur la distribution des valeurs d'entrée et les centiles supérieurs d'exposition (de sortie)) ou la décision de gestion du risque est sensible à l'hypothèse que les valeurs ND sont égales à ½ LD (ou ½ LQ). On opte habituellement pour ces techniques seulement lorsqu'on a plus de 10 à 15 % des données ND.

La méthode robuste d'Helsel est une des méthodes populaires pour cette procédure d'imputation (Helsel, 1990; ILSI, 1998). On peut l'employer pour extrapoler la distribution dans la région des données censurées et ainsi attribuer des « valeurs de remplacement » pour ces mesures qui sont simplement décrites comme étant « sous la limite de détection ». Comme le mentionne Helsel (1990) :

> Ces méthodes combinent les données observées au dessus de la limite de détection et les valeurs extrapolées des mesures situées sous la limite de détection, supposant un étalement, pour calculer les estimations des sommaires statistiques. On lie l'étalement aux données au-dessus la limite de détection en suivant les procédures d'estimation de vraisemblance maximale (EVM) ou de tracés de probabilité, mais l'étalement associé sert seulement pour extrapoler un ensemble choisi de valeurs sous la limite de détection.

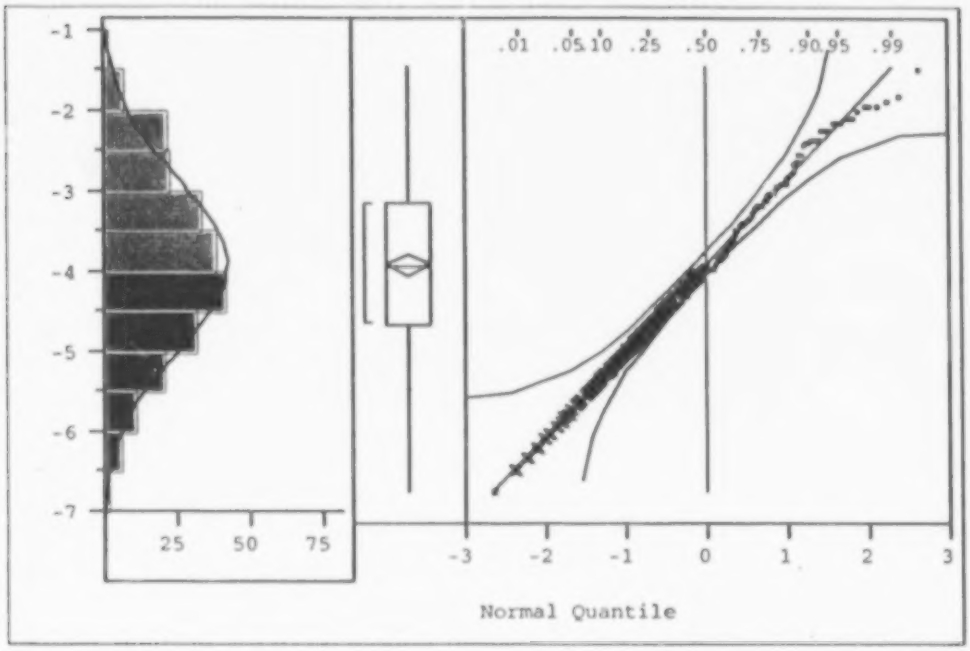
En général, le choix d'une distribution appropriée se fait en suivant les procédures d'estimation de vraisemblance maximale (EVM) ou les tracés de probabilité (qui requièrent habituellement un seul point censuré). En gros, les procédures d'EVM utilisent, par un procédé complexe d'optimisation mathématique itérative, les valeurs au-dessus de la limite de détection et les valeurs de la limite de détection pour estimer les paramètres d'une famille de distribution (p. ex., distribution normale, logarithmo-normale) qui « maximise la vraisemblance » d'observer les données que l'on observe réellement. Une fois les valeurs des paramètres définissant obtenues, on les emploie pour générer des valeurs de remplacement ou « substituts » pour les observations sous la limite de détection. Voici un exemple de tracé pour lequel on a employé la procédure de Helsel et les techniques EVM[1].

Le tracé représente les données de portion unique obtenues du PDP de l'USDA. Les procédures de tracé des probabilités (aussi appelé « régression des statistiques d'ordre » ou « régression des résultats normaux attendus »), par contre, peuvent être facilement calculées avec un logiciel standard de statistiques qui estime le point d'intersection et la pente (représentant respectivement la moyenne et l'écart type) d'une droite rejoignant les données au-dessus de la limite de détection. Comme le mentionne Helsel (1990) :

> La méthode robuste de tracé de probabilités pour une limite unique de détection peut facilement être calculée à l'aide d'un logiciel commercial de statistiques. Les résultats normaux (NSCORES du Minitab ou PROC RANK dans SAS, par exemple) sont d'abord calculés en attribuant à tous les points « sous la limite », des valeurs légèrement différentes les unes des autres, toutes sous la limite de détection. Ensuite, on établit une régression linéaire en utilisant seulement les observations au-dessus de la limite, où la variable y est le logarithme de la concentration et la variable x est le résultat normal. On extrapole ensuite les valeurs des données sous la limite à l'aide de cette équation de régression pour les résultats normaux des données sous la limite. Enfin, on retransforme les valeurs extrapolées en unités de concentration, combinées avec les données de concentrations au-dessus de la limite et on calcule les statistiques finales.

---

[1] On représente les concentrations de résidus sous leur forme de logarithme naturel. La portion plus foncée de l'histogramme et le grand X dans le tracé de probabilité normal représentent les valeurs « substituts » imputées, calculées au moyen de la méthode d'EMV.



Dans un ou l'autre des cas, on peut combiner les valeurs extrapolées sous la limite de détection aux valeurs réelles au-dessus de la limite pour produire une série de données que l'on peut utiliser comme données d'entrée d'une évaluation de probabilités Monte Carlo. On peut trouver les détails de cette procédure dans des documents publiés. En résumé, on peut se servir d'une distribution (p. ex., normale, logarithmo-normale) définie par une moyenne et un écart type pour imputer des valeurs aux données sous la limite de détection, en utilisant la fonction cumulative inverse, M^{-1}, où M^{-1} (p) = z-résultat et p = n/(N + 1) (en présumant que la distribution est normale). On calculera ainsi toute valeur ND imputée que l'on « substituera » dans la distribution (c.-à-d. qu'on remplace les valeurs <LD avec des valeurs estimées finies plus appropriées) :

Valeur « substitut » = z résultat × ET + moyenne.

Par exemple : Supposons que l'on a 100 points de données dont 98 sont au-dessus de la limite de détection et 2 sous celle-ci. Supposons également que les calculs à l'aide de la méthode de Cohen (ou toute autre méthode) donne une moyenne estimée de distribution de 10,0 et un écart type de 2,0. On établit alors l'ordre des valeurs et, comme nous avons 100 valeurs au total, la première valeur ND occupe le quantile 0,01 et la deuxième valeur ND le quantile 0,02.

Le calcul des valeurs p correspondantes donnent respectivement $p_1 = 1/(100 + 1) = 0{,}0099$ (pour la première valeur ND) et $p_2 = 2/(100 + 1) = 0{,}0198$ (pour la deuxième valeur ND). À l'aide d'une table normale des probabilités, on peut déterminer que $M^{-1}(p_1) = M^{-1}(0{,}0099) = -2{,}33$ et $M^{-1}(p_2) = M^{-1}(0{,}0198) = -2{,}06$. Les valeurs substituts associées à ces deux résultats z sont $-2{,}33 \times (2{,}0) + 10{,}0 = 5{,}34$ et $-2{,}06 \times (2{,}0) + 10{,}0 = 5{,}88$. Les valeurs 5,34 et 5,88 sont donc les deux valeurs imputées aux deux données ND.

Liste des abréviations

AAC	Agriculture et Agroalimentaire Canada
ACIA	Agence canadienne d'inspection des aliments
ALENA	Accord de libre-échange nord-américain
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
DAAR	délai d'attente avant la récolte
DAS	dilutions aléatoires successives
EPA	Environmental Protection Agency (États-Unis)
É.-U.	États-Unis
EVM	estimation de la vraisemblance maximale
FDA	*Food and Drug Administration* (États-Unis)
FDE	fonctions de distribution empirique
GTT	Groupe de travail technique de l'ALENA sur les pesticides
LAD	*Loi sur les aliments et drogues* (Canada)
LIVM	limite inférieure de validation de la méthode
LD	limite de détection
LDM	limite de détection de la méthode
LQ	limite de quantification
LDI	limite de détection de l'instrument
LQI	limite de quantification de l'instrument
LMR	limite maximale de résidus
MAFF	U. K. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (ministère de l'agriculture, des pêcheries et de l'alimentation) (Royaume-Uni)
ND	valeurs ou résidus non détectés
OMS	Organisation mondiale de la santé
PDP	Pesticide Data Program (Programme de données des pesticides de l'USDA) (États-Unis)
PNE	procédure normale d'exploitation
RA	résidus anticipés
RAD	*Règlement sur les aliments et drogues*
USDA	United States Department of Agriculture (États-Unis)

Annexe I

À ce jour, l'ARLA n'a pas émis de procédure officielle ou fourni de liste de méthodes acceptables pour l'estimation des valeurs de la LD et de la LQ pour les analyse de résidus de pesticides. En partie parce qu'il existe de nombreuses définitions opérationnelles de la LD et de la LQ et de nombreuses procédures valides pour les estimer, l'ARLA croit qu'il n'est pas pertinent de prescrire une procédure ou un protocole particulier comme norme universelle exigée pour la demande d'homologation d'un pesticide. Elle considérera et évaluera toute procédure raisonnable et généralement reconnue, compatible avec les buts et exigences de l'estimation réglementaire de l'exposition aux pesticides et des pratiques de l'Agence en matière d'évaluation du risque.

L'ARLA reconnaît toutefois qu'il peut régner une certaine confusion au sein de la communauté réglementée en ce qui concerne la LD et la LQ. Cela est probablement dû, en partie, à la pléthore de définitions qui existent pour la LD et la LQ, au manque de distinction entre les deux termes, à la préférence des organisations pour un ou l'autre terme, à la prolifération de termes synonymes comme « limite de détermination » ou « limite de sensibilité ». Dans un certain nombre de cas, l'ARLA a remarqué que dans les soumissions relatives aux résidus chimiques, ces termes sont mal utilisés, employés de façon interchangeable ou sans les documents à l'appui ou l'information concernant leur dérivation. Dans de nombreux cas, l'ARLA a observé qu'on déclare qu'un échantillon contenait des résidus non décelables quand, en s'y attardant davantage, on s'aperçoit que le terme pertinent aurait dû être « non quantifiable », ou vice-versa.

Berthoux et Brown (1994) mentionnent cette confusion à propos de la définition de la LD (ou de la LQ) et les concepts statistiques implicites qui constituent le fondement de cette définition. La limite de détection de la méthode (LDM) est fondée sur la capacité d'une méthode de mesure de déterminer la substance à analyser dans une matrice de prélèvement, sans égard à sa source d'origine. Le traitement de l'échantillon par dilution, extraction, séchage, etc., introduit une variabilité et il est essentiel que la LDM tienne compte de cette variabilité.

Bien qu'on croit souvent qu'il s'agisse d'une concept chimique, la LDM est un concept statistique parce qu'il varie d'une substance à une autre et, avec l'amélioration des mesures analytiques, il devient progressivement possible de mesurer des quantités de substance de plus en plus petites. Néanmoins, la LDM est une mesure statistique estimée à partir de données. Elle n'a comme telle aucune signification scientifique à moins d'être définie dans un contexte fonctionnel comme procédé de mesure et méthode statistique pour analyser les mesures produites. Sans définition statistique précise, on ne peut déterminer une valeur numérique pour une LD ou s'attendre à ce que des laboratoires différents déterminent tous de la même façon leur LD.

Les définitions publiées sont nombreuses. Elles peuvent différer légèrement mais elles font généralement référence à un multiple des mesures d'écart type pour des échantillons témoins, ou encore, pour des échantillons ayant une très faible concentration de la substance à analyser. Toutes les définitions éprouvent la même difficulté en ce qui concerne la façon d'estimer l'écart type d'échantillons témoins. Sans une définition statistique précise, on ne peut déterminer une valeur scientifiquement plausible pour la limite de détection et s'attendre à ce que différents laboratoires déterminent tous de la même façon la LD ou qu'ils soient tous assez scientifiquement honnêtes pour déclarer qu'une substance a ou n'a pas pu être détectée. Au delà de la définition statistique, il doit y avoir une série précise de règles fonctionnelles décrivant la façon dont le laboratoire doit déterminer l'erreur de mesure.

La plupart des définitions publiées sont vagues en ce qui touche les instructions, ces dernières devant indiquer comment estimer les variances, quels types et combien de témoins utiliser. Compte tenu de ce manque de clarté, et afin d'informer les titulaires et demandeurs d'homologation et autres groupes présentant des données, nous publions ici un exemple d'une méthode possible pour déterminer la LD et la LQ qui rencontre pleinement les critères scientifiques et statistiques pertinents.

L'information qui suit n'est qu'une illustration d'une technique pour laquelle un demandeur peut opter. Les titulaires d'homologation sont libres de choisir toute méthode scientifiquement et statistiquement acceptable et justifiable. Que le laboratoire choisisse la méthode utilisée dans cet exemple ou toute autre méthode, il doit expliquer en détail les procédures suivies pour déterminer la LD et la LQ et fournir à l'Agence des exemplaires de toute publication pertinente contenant la description de la méthode analytique en question. En outre, l'ARLA s'attend à recevoir les documents justificatifs (p. ex., chromatogrammes, calculs, etc.) accompagnant la demande d'homologation.

Exemple

Un analyste veut déterminer la LD et la LQ d'une méthode particulière pour mesurer un pesticide donné dans une matrice pour une culture donnée. La méthode qui suit peut être la méthode analytique d'exécution proposée ou simplement une méthode utilisée pour des mesures de résidus dans des essai sur les cultures en champ ou encore dans le cadre d'une étude sur le panier de provisions. L'estimation de la LQ et de la LD d'une méthode particulière pour un pesticide particulier sur une culture particulière se fait en deux étapes :

- La première étape consiste à produire une estimation provisoire de la LD et de la LQ et à vérifier l'existence d'une relation linéaire entre la concentration et la réponse de l'instrument[2]. Ces estimations provisoires correspondent à ce que certains appellent respectivement la limite de détection de l'instrument (LDI) et la limite de quantification de l'instrument (LQI). La matrice d'intérêt sera rehaussée à la valeur estimée de la LQ à la prochaine étape, pour l'estimation de la LD et de la LQ de la méthode choisie.

- La deuxième étape consiste à employer l'estimation provisoire de la LD et de la LQ (produits à l'étape 1) pour estimer la limite de détection de la *méthode* et la limite de quantification de la *méthode* pour la matrice qui nous intéresse.

[2] En général, on s'attend à avoir une relation linéaire entre la réponse de l'instrument et la concentration de la substance à analyser, mais il existe des exceptions. Par exemple, la linéarité n'est maintenue que dans la « portion linéaire » des concentrations de la substance en question et il existe certains détecteurs, instruments ou méthodes (p. ex., des détecteurs PDF exploités en mode-S, certaines électrodes pour ions spécifiques ou certains dosages immunologiques) pour lesquels la réponse attendue est curviligne. On confirme généralement la linéarité de la réponse sur l'étendue des concentrations par une inspection visuelle de la courbe d'étalonnage. Dans les cas où l'analyste n'est pas convaincu de la linéarité, il peut faire des tests statistiques additionnels (p. ex., un test de manque de concordance, des diagnostics de régression et des analyses de résidus, etc.).

Voici la description détaillée de ces deux étapes.

Étape 1

L'analyste dérive une courbe d'étalonnage pour la méthode en question. Dans le cas présent, l'analyste prépare les solutions-étalons avec les concentrations suivantes du pesticide d'intérêt (en ppm) : 0,005; 0,010; 0,020; 0,050 et 0,100. Pour chacune des concentrations dans la solution à examiner[3], il obtient les réponses d'instrument suivantes :

Concentration (ppm)	Reponse de l'instrument (hauteur du pic)
0,1	206 493
0,05	125 162
0,02	58 748
0,01	32 668
0,005	17 552

[3] Toutes les concentrations de cet exemple sont en termes de solution et non de matrice de la culture. Des conversions subséquentes sont nécessaires pour convertir les concentrations dans la solution (en μg/ml par exemple) en concentrations dans la matrice d'intérêt (p. ex., μ/g de plante).

Voici la description détaillée de ces deux étapes.

Étape 1

L'analyste dérive une courbe d'étalonnage pour la méthode en question. Dans le cas présent, l'analyste prépare les solutions-étalons avec les concentrations suivantes du pesticide d'intérêt (en ppm) : 0,005; 0,010; 0,020; 0,050 et 0,100. Pour chacune des concentrations dans la solution à examiner[3], il obtient les réponses d'instrument suivantes :

Concentration (ppm)	Réponse de l'instrumen (hauteur du pic
0,1	206 493
0,05	125 162
0,02	58 748
0,01	32 668
0,005	17 552

[3] Toutes les concentrations de cet exemple sont en termes de solution et non de matrice de la culture. Des conversions subséquentes sont nécessaires pour convertir les concentrations dans la solution (en μg/ml par exemple) en concentrations dans la matrice d'intérêt (p. ex., μ/g de plante).

Afin de vérifier la linéarité de la réponse dans la plage analysée, on trace la réponse de l'instrument en fonction de la concentration injectée. Les résultats (et les données statistiques associées) sont illustrés à la figure 1. On constate que la réponse semble bien linéaire dans toute la plage des concentrations analysées (de 0,005 à 0,100 ppm) et que la valeur R^2 (fournie dans l'encadré du sommaire de concordance) est adéquate (0,99003). L'écart type (présenté comme l'erreur type à la Figure 1) est de 8986,8.[4] L'équation qui décrit cette relation (fournie dans l'encadré « estimations des paramètres ») est la suivante :

$$Y = 15120 + 1\,973\,098 \times \text{concentration},$$

où Y est la réponse de l'instrument (hauteur du pic)

On calcule l'estimation de la LD et de la LQ de la façon suivante (en supposant que ces valeurs sont respectivement situées à trois et à dix fois l'écart type au-dessus de la réponse du témoin) :

1. La hauteur du pic à la LD (Y_{LD}) est calculée à trois fois l'écart type tandis que la hauteur du pic à la LQ (Y_{LQ}) est calculée à dix fois l'écart type

$$Y_{LD} = 15\,120 + 3 \times (8\,987) = 42\,081$$

$$Y_{LQ} = 15\,120 + 10 \times (8\,987) = 104\,990$$

---

[4] On aurait aussi pu calculer les chiffres à l'aide d'une calculatrice scientifique (au lieu d'utiliser le logiciel). On aurait alors obtenu - de façon abrégée (les différences entre ces calculs et ceux données dans le texte sont dues à l'arrondissement des valeurs) :

r = 0,9950
m= 1 973 098,5
b = 15 120

L'écart type est calculé ainsi :

x_i	y_i	yhat	$\lvert y_i - yhat \rvert$	$(\lvert y_i - yhat \rvert)^2$
0,100	206 493	212 431	5 938	35 260 680
0,050	125 162	113 774	11 388	129 696 698
0,020	58 748	54 579	4 169	17 380 190
0,010	32 668	34 848	2 180	4 750 400
0,005	17 552	24 982	7 440	55 350 470

$\sum = 242\,438\,439$

$$S\,y/x = [242\,438\,439/(5-2)]^{½} = 8\,989,6$$

Où y_i est la réponse observée de l'instrument et yhat est la réponse présumée de l'instrument compte tenu de la régression déterminée au mieux.

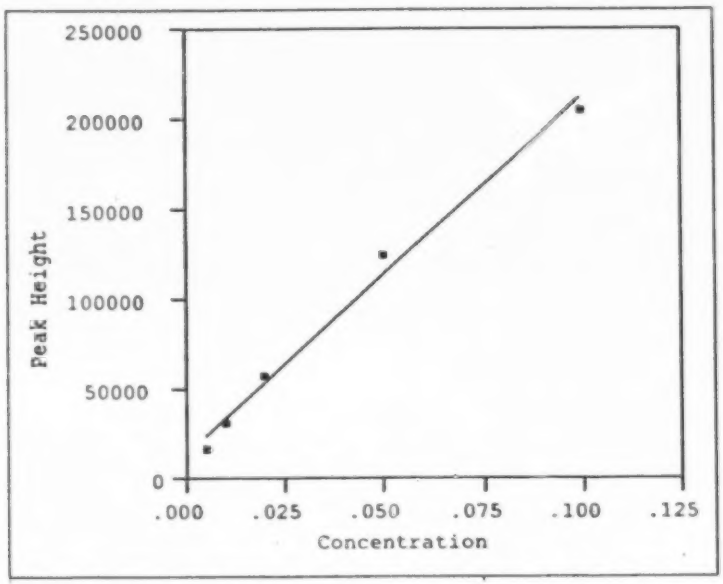


Figure 1. Résultats statistiques obtenus à l'aide du logiciel JMP

Summary of Fit

RSquare	0.99003
RSquare Adj	0.986707
Root Mean Square Error	8986.837
Mean of Response	88124.6
Observations (or Sum Wgts)	5

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob>|t|	Lower 95%	Upper 95%
Intercept	15119.954	5834.672	2.59	0.0810	-3448.891	33688.799
Concentration	1973098.5	114317.5	17.26	0.0004	1609283.2	2336913.9

2. On utilise alors ces valeurs (hauteur du pic à la LD et hauteur du pic à la LQ) pour calculer les concentrations associées à ces hauteurs de pic, de la façon suivante :

$$Y = 15\,120 + 1\,973\,098 \times \text{concentration}$$

En redisposant les éléments de l'équation, on obtient,

$$\text{Concentration} = (Y - 15\,120) / 1\,973\,098$$

Par conséquent,

$$LD = Y_{LD} - 15\,120 / 1\,973\,098 = (42\,081 - 15\,120)/1\,973\,098 = 0{,}014 \text{ ppm} => 0{,}014$$

$$LQ = Y_{LQ} - 15\,120/1\,973\,098 = (104\,990 - 15\,120)/ 1\,973\,098 = 0{,}046 \text{ ppm} => 0{,}05$$

Ainsi, les estimations provisoires de LD et de LQ sont respectivement de 0,014 ppm et de 0,046 ppm, ce qui correspond à la LDI et la LQI.

Soulignons une fois de plus que ces estimations de LD (LDI) et de LQ (LQI) sont exprimées en terme de concentration de la solution et non en terme de concentration de la matrice. À cette étape, la concentration de la solution concentration (μ/mL solution) devrait être convertie à la concentration actuelle dans la matrice (p. ex., μ/g de matrice).

Étape 2

Avec les estimations provisoires de LD (ou LDI) et LQ (ou LQI) obtenues et une fois la linéarité vérifiée, l'étape 2 consiste à estimer la LQ et la LD dans des échantillons rehaussés de la matrice. La procédure présentée ici utilise la LQ estimée pour l'instrument et elle se base sur la procédure détaillée dans le document de l'EPA des É.-U. 40 CFR (*part 136, Appendix B*) ainsi que dans le *Handbook of Environmental Analysis* qui fournit une meilleure estimation de la LQ et vérifie que les récupérations à l'aide de cette méthode sont acceptables.

La méthode consiste à analyser au moins sept échantillons témoins non traités (n), rehaussés à la valeur estimée de LQ. On mesure l'écart type de ces échantillons et on détermine la LD et la LQ de la façon suivante :

$$LD = t_{0.99} \times S$$

$$LQ = 3 \times LD$$

où t = test t unilatéral à un niveau de confiance de 99 % pour n - 1 répétitions
S = Écart type de n échantillons rehaussés à la LQ estimée

Voici une série de valeurs t à utiliser dans l'équation ci-dessus :

Nombre de répétitions (n)	Degrés de liberté (n – 1)	$t_{0,95}$	Nombre de répétitions (n)	Degrés de liberté (n – 1)	$t_{0,95}$
3	2	6,965	13	12	2,681
4	3	4,541	14	13	2,65
5	4	3,747	15	14	2,624
6	5	3,365	16	15	2,602
7	6	3,143	17	16	2,583
8	7	2,998	18	17	2,567
9	8	2,896	19	18	2,552
10	9	2,821	20	19	2,539
11	10	2,764	21	20	2,528
12	11	2,718	22	21	2,518

Dans cet exemple, l'analyse prépare sept échantillons de contrôle non traités rehaussés à la valeur de la LQ estimée plus haut, soit 0,05 ppm. On obtient les résultats suivants :

Concentration détectée (ppm)	% récupération
0,0397	79,4
0,0403	80,6
0,04	80
0,036	72
0,0498	99,6
0,0379	75,8
0,0388	77,6
Concentration moyenne : 0,0404 ppm Écart type : 0,0044 ppm **Récupération moyenne : 80,7 %**	

Voici une série de valeurs t à utiliser dans l'équation ci-dessus :

Nombre de répétitions (n)	Degrés de liberté (n – 1)	t_{n-1}	Nombre de répétitions (n)	Degrés de liberté (n – 1)	t_{n-1}
3	2	6,965	13	12	2,681
4	3	4,541	14	13	2,65
5	4	3,747	15	14	2,624
6	5	3,365	16	15	2,602
7	6	3,143	17	16	2,583
8	7	2,998	18	17	2,567
9	8	2,896	19	18	2,552
10	9	2,821	20	19	2,539
11	10	2,764	21	20	2,528
12	11	2,718	22	21	2,518

Dans cet exemple, l'analyse prépare sept échantillons de contrôle non traités rehaussés à la valeur de la LQ estimée plus haut, soit 0,05 ppm. On obtient les résultats suivants :

Concentration détectée (ppm)	% récupération
0,0397	79,4
0,0403	80,6
0,04	80
0,036	72
0,0498	99,6
0,0379	75,8
0,0388	77,6
Concentration moyenne : 0,0404 ppm Écart type : 0,0044 ppm **Récupération moyenne : 80,7 %**	

Compte tenu du fait que les récupérations sont adéquates à la LQ (moyenne de 80,7 %, plage = 72,0 - 99,6 %), on estime la LD et la LQ pour cette méthode de la façon suivante :

LD $= t_{0,99} \times S$ (pour 7 - 1 = 6 degrés de liberté)

$= 3,365 \times 0,0044$ ppm

$= 0,0148$ ppm

LQ $= 3 \times LD$

$= 3 \times 0,0148$ ppm

$= 0,0444$ ppm

Références

Berthoux, P.M. et L.C. Brown. *Statistics for Environmental Engineers*, chapitre 10 « Simple Methods for Analyzing Data that are Below the Limit of Detection » chapitre 11 « Estimating the Mean of Censored Samples », 1994, p. 81-95.

Cohen, A.C., Jr. « Simplified estimators for the normal distribution when samples are singly censored or truncated », *Technometrics*,1959, vol 1, p. 217-237.

Cohen, A.C, Jr. « Tables for maximum likelihood estimates: singly truncated and singly censored samples », *Technometrics*, 1961, vol. 3, p. 535-541.

Gilbert, Richard O. *Statistical Methods for Environmental Pollution Monitoring*, New York, John Wiley and Sons,1987.

Helsel, D.R. « Less than obvious: statistical treatment of data below the detection limit », *Environ. Sci Technol.*, 1990, vol. 24, p.1766-1774.

International Life Science Institute (ILSI). *Aggregate Exposure Assessment. Appendix 3*,1998. Analyse de données comprenant des observations sous les limites approuvées de détection.

Keith, L.H., et al. « Principles of Environmental Analysis », *Anal. Chem.*, 1983, vol. 55, n° 14, p. 2210-2218.

Ministry of Agriculture, Fisheries, and Food (MAFF) (ministère de l'agriculture, des pêcheries et de l'alimentation du Royaume-Uni, Pesticides Safety Directorate). Londres, le 14 mars 1997. Données fournies par la direction générale de la sécurité des pesticides avec des variations d'unité à unité des pesticides dans les fruits et légumes.

Ott, W.R. *Environmental Statistics and Data Analysis*, chapitre 8 « Dilution of Pollutants » et chapitre 9 « Lognormal Processes », New York, Lewis Publishers,1995, p. 192-293.

Perkins, J.L., G.N. Cutter et M.S. Cleveland. « Estimating the mean, variance, and confidence limits from censored (<limit of detection), log-normally distributed exposure data », *Am. Ind. Hyg. Assoc J.*, 1990, vol. 51, p. 416-419.

U.S. Environmental Protection Agency (EPA des É.-U.) *Guidance for Data Quality Assessment: Practical Methods for Data Analysis*,1998(a).

U.S. Environmental Protection Agency (EPA des É.-U.) QA/G9. QA-97 Version. Office of Research and Development. Washington, D.C., EPA/600/R-96/084. Document disponible sur le Web en format pdf Adobe Acrobat téléchargeable à http://www.epa.gov/Region10/offices/oea/epaqag9.pdf

U.S. Environmental Protection Agency (EPA des É.-U.) *Guidance for Submission of Probabilistic Human Health Exposure Assessments to the Office of Pesticide Programs*,

le 4 novembre 1998(b). Washington, D.C. Document provisoire disponible sur le Web en format pdf Adobe Acrobat téléchargeable à http://www.EPA.gov/fedrgstr/EPA-PEST/1998/November/Day-05/o-p29665.htm

U.S. Environmental Protection Agency (EPA des É.-U.) Office of Pesticide Programs. Health Effects Division. *Classification of Food Forms With Respect to Level of Blending* - HED Standard Operating Procedure 99.6 A-1. Washington, D.C., le 20 août 1999.

U.S. Environmental Protection Agency (EPA des É.-U.) *Assigning Values to Nondetected/Nonquantified Pesticide Residues in Human Health Food Exposure Assessments.* Washington, D.C. 2000.